



# Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 49 - Ausgabe 1-2

Juni 2022

## EDITORIAL

Bei Risiken und Nebenwirkungen... 3

## THERAPIE AKTUELL

Die Behandlung erwachsener Patienten mit Schlafstörungen –  
pharmakologische und nicht-pharmakologische Strategien 5

Antihypertensive Fixkombination zur Initialtherapie – keine gut begründete Empfehlung 9

Medikamentöse Prophylaxe der Migräne mit und ohne Aura bei Erwachsenen: Status quo 13

## NEUE ARZNEIMITTEL

Icosapent-Ethyl (Vazkepa®) 16

Bimekizumab (Bimzelx®) 22

Vericiguat (Verquvo®) 26

Abrocitinib (Cibinqo®) – Analogpräparat 31

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) 34

## UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL

Empagliflozin (Jardiance®) (Herzinsuffizienz) 39

Erenumab (Aimovig®) 43

Dapagliflozin (Forxiga®) (Niereninsuffizienz) 48

## AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) nach Pembrolizumab 52

## ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Zum klinischen Nutzen von Molnupiravir und Nirmatrelvir in der Behandlung nicht  
hospitalisierter Patienten mit COVID-19 und einem Risiko für einen schweren Verlauf 54

<b>ARZNEIMITTELNUTZENBEWERTUNG</b>	
Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Beteiligung der AkdÄ	58
<b>UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN</b>	
Ausgeprägte Gewichtszunahmen stationärer psychiatrischer Patienten unter Psychopharmaka: Daten aus dem AMSP-Projekt 2001–2016	64
Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem zweiten Halbjahr 2021	73
<b>KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ</b>	
Nebenwirkungen aktuell	78
Miliartuberkulose im Zusammenhang mit Certolizumab pegol	78
Pankreatitis nach Einnahme von Codein bei Patienten nach Cholezystektomie	79
Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen	80
<b>BEKANNTGABEN DÄB</b>	
„Aus der UAW-Datenbank“: SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Isotretinoin	81
<b>TRANSPARENZ UND UNABHÄNGIGKEIT</b>	
Unabhängige ärztliche Fortbildung – Entwicklungen in den USA Vorbild für Deutschland?	84
<b>REZENSIONEN</b>	
Praktische Anleitung zur Diabetestherapie von unabhängiger Seite	87
<b>WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL</b>	
T-Rezept: BfArM informiert über Änderungen bei der Verschreibung von Lenalidomid-haltigen Arzneimitteln	88
<b>IN EIGENER SACHE</b>	
Neuer Vorstand der AkdÄ gewählt	91
Verleihung der Ernst-von-Bergmann-Plakette an Herrn Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	94
Nachruf Professor Dr. rer. nat. Gerd Glaeske	96
<b>FORTBILDUNG</b>	
Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ	98

## Bei Risiken und Nebenwirkungen...

Ein Patient berichtet über depressive Symptome, wenige Wochen nach Beginn der Einnahme eines CSE-Hemmers. Wenige Tage nach Gabe eines neu zugelassenen Antikörpers gegen COVID kommt es zu einem akuten Nierenversagen.

Was tun Sie also in den beiden beschriebenen Fällen, wenn ein Patient über Nebenwirkungen eines Medikaments klagt oder Sie bei einem neu aufgenommenen Patienten eine Nebenwirkung eines Medikamentes als Grund für das akute Nierenversagen vermuten?

Völlig klar! Sie melden diese unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) der AkdÄ (<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>). Entweder direkt online am PC oder auch über ein ausdrucksfähiges PDF-Formular per Fax oder per Post. Das Ausfüllen braucht nur wenige Minuten. Damit sind Sie nicht nur ihren Verpflichtungen nach der Berufsordnung für Ärzte (§ 6 (Muster-)Berufsordnung) nachgekommen.

Viel wichtiger: Sie helfen mit Ihrer Meldung, das Wissen um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu mehren, unbekannte und seltene Nebenwirkungen zu identifizieren, die Sicherheit eines Arzneimittels zu evaluieren in besonderen Populationen wie Kindern, Schwangeren oder Älteren, die nicht in Studien eingeschlossen werden (können), sowie die Sicherheit in der Langzeitanwendung von Arzneimitteln zu gewährleisten.

Prinzipiell sollten Sie alle aufgetretenen Nebenwirkungen melden, die Ihnen relevant erscheinen (Abbildung 1). Wichtig sind auf jeden Fall solche Nebenwirkungen, die bisher noch nicht bekannt und auch nicht in der Produktinformation aufgeführt sind. Besonderes Augenmerk sollten Sie daher auf Medikamente richten, die mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet sind. Diese stehen unter besonderer Überwachung, entweder weil das Medikament neu zugelassen ist oder Daten zur Langzeitanwendung noch nicht ausreichend bekannt sind. Insbesondere in den ersten fünf Jahren nach Zulassung eines Arzneimittels sollte auf seltene oder sehr seltene (< 0,1 %) Nebenwirkungen geachtet werden, da diese in den Zulassungsstudien wegen der begrenzten Teilnehmerzahl gar nicht erfasst werden können. Dabei spielt es zunächst erst einmal grundsätzlich keine Rolle, ob Sie persönlich glauben, dass das Arzneimittel die Nebenwirkung verursacht hat.

Bei der AkdÄ werden die Meldungen von Nebenwirkungen gesammelt und gesichtet. Danach werden sie nach internationalem Standard kodiert und anonymisiert an die zuständigen Bundesoberbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bzw. Paul-Ehrlich-Institut) sowie an die Europäische Datenbank (4) weitergeleitet. Erfolgt nur eine einzige Meldung zu einem Arzneimittel, gibt es konkurrierende Ursachen, oder kann kein plausibler Mechanismus der Entstehung gefunden werden, wird die Meldung lediglich anonymisiert weitergeleitet. Wenn aber mehrere Ärzte eine bisher unbekanntes Nebenwirkung melden, vielleicht auch noch konkurrierende Ursachen wenig wahrscheinlich und sogar noch ein plausibler Mechanismus möglich scheint, wird die Sache weiterverfolgt und z. B. zur Begutachtung Fachmitgliedern der AkdÄ vorgelegt und in Ausschüssen mit den Bundesoberbehörden diskutiert. Daraus entstehen Publikationen zur Information der Ärzteschaft oder in einigen Fällen lösen Ihre Meldungen Risikobewertungsverfahren aus, die dazu beitragen, die Nebenwirkung in die Fachinformation aufzunehmen. Aktuelles über neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe, neu in die Fachinformation aufgenommene Nebenwirkungen) können Sie z. B. über

Zieschang, M.

(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte (Stand 2021): § 6 Mitteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen: Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekanntwerdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und bei Medizinprodukten auftretende Vorkommnisse der zuständigen Behörde mitzuteilen (1).

Nebenwirkungen (häufig auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) genannt) sind alle schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf ein Arzneimittel. Dabei ist es zunächst unerheblich, ob das Medikament bestimmungsgemäß eingenommen wurde oder eine Überdosierung ein Fehlgebrauch oder gar ein Missbrauch der Substanz eine Rolle gespielt hat (2).

▼ Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen, werden seit 2013 in allen EU-Mitgliedstaaten mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Dies ist in der Regel dann der Fall, wenn zu ihnen weniger Informationen als zu anderen Arzneimitteln zur Verfügung stehen, weil sie neu auf dem Markt sind oder nur unzureichende Daten zur Langzeitanwendung vorliegen. Das auf der Spitze stehende schwarze Dreieck ist sowohl in der Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) als auch in der Fachinformation, abgedruckt. Es ist aber nicht auf der äußeren Umhüllung oder dem Arzneimittel-Etikett abgebildet (3).

### Literatur

- 1 <https://www.bundesaerztekammer.de/recht/berufsrecht/muster-berufsordnung-aerzte/muster-berufsordnung/>
- 2 [https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen\\_melden.pdf](https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen_melden.pdf)
- 3 [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schwarzes-Dreieck/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schwarzes-Dreieck/_node.html)
- 4 <https://www.adrreports.eu/de/eudravigilance.html>

den Newsletter der AkdÄ „Drug Safety Mail“ (<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/index.html>) erhalten.

Auch hier in AVP finden Sie Berichte über Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Damit möchten wir einerseits auf bekannte, aber häufig übersehene Nebenwirkungen aufmerksam machen oder über neue, unbekannte Nebenwirkungen informieren und zudem Sie dazu sensibilisieren und motivieren, Nebenwirkungen zu melden. Wir sind uns aber durchaus auch der Beschränkungen eines solchen Spontanerfassungssystems bewusst: Häufigkeiten von Nebenwirkungen können damit nicht abgeschätzt werden. Dazu bedarf es gesonderter Studien, die aufgelegt werden, wenn die Risikesignale stark genug sind.

Welche Nebenwirkungen sollten Ärzte melden und warum? Antworten auf diese Frage und weitere Informationen zum Melden von Nebenwirkungen finden Sie in kompakter Form im Leitfaden der AkdÄ „Nebenwirkungen melden“: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/UAW/index.html>.



Abbildung 1: Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden? Die rot umkreisten Nebenwirkungsmeldungen werden als am wichtigsten eingestuft (2).

Die Meldung von Nebenwirkungen ist nicht nur eine ärztliche Pflicht nach der Berufsordnung, sondern trägt wesentlich zum Erkenntnisgewinn über neue Arzneimittel bei und hilft bei der Risiko-Nutzen-Abschätzung der neuen aber auch einiger älterer Arzneimittel. Sie selbst erhalten in jedem Fall zu der gemeldeten UAW eine Rückmeldung der AkdÄ mit einem Auszug aus unserer Datenbank mit Fallmeldungen. Jede Meldung ist ein Gewinn für uns alle. Daher melden Sie bitte!

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@me.com

# Die Behandlung erwachsener Patienten mit Schlafstörungen – pharmakologische und nicht-pharmakologische Strategien

## Zusammenfassung

In diesem Artikel werden Grundsätze der Behandlung von Schlafstörungen erwachsener Patienten geschildert, die gutem klinischen Standard oder einer evidenzbasierten Therapie entsprechen.

Schlafstörungen sind häufig und werden im Behandlungsalltag zu oft inadäquat behandelt. Die häufigsten Fehler sind eine unzureichende Ursachenabklärung und ein vorschnelles und einseitiges Setzen auf Pharmakotherapie. Folgende Grundsätze entsprechen einem guten klinischen Standard, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und einem evidenzbasierten und leitlinienorientiertem Vorgehen (1).

## Klärung der Tagesbefindlichkeit

Beeinträchtigungen des Nachtschlafes allein sind zumeist kein Behandlungsgrund. Es gibt keine Normwerte für eine Mindestschlafdauer; das physiologische Schlafbedürfnis und -muster ist inter- und intraindividuell sehr variabel. Eine Behandlungsindikation erwächst vorrangig, wenn eine Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit, insbesondere beeinträchtigende Müdigkeit oder imperative Einschlafneigung, resultiert. Wird nur nächtliches Wachliegen beklagt, ist dem durch eine Verkürzung der Bettzeit gemäß den unten formulierten Schlafhygieneregeln zu begegnen.

## Ursachenabklärung

Allgemeingültige Empfehlungen zur Behandlung von Schlafstörungen (mit Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit) können nicht gegeben werden, da Schlafstörungen häufig lediglich ein Symptom im Rahmen einer komplexeren Erkrankung sind. Eine Abklärung häufiger Ursachen ist vor der Einleitung unspezifischer Therapiemaßnahmen vorzunehmen, damit gegebenenfalls die zugrunde liegende Erkrankung spezifisch behandelt werden kann (2). Häufige, spezifisch zu behandelnde Ursachen für Schlafstörungen sind:

- falsches Schlafverhalten (siehe unten)
- Depression
- Angsterkrankungen
- Abhängigkeitserkrankungen
- beginnende Demenz
- Schmerzen
- Schlafapnoe
- Restless-Legs-Syndrom
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

**Bschor, T.**

## Literatur

1 Riemann D, Baum E, Cohrs S et al.: Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM) (Hrsg.): S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/063-003I\\_S3\\_Insomnie-Erwachsene\\_2018-02-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-003I_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf) (letzter Zugriff: 16. März 2022). AWMF-Registernummer: 063-003; Version 2.0, Stand: Dezember 2017.

2 Bschor T, Grüner S: Psychiatrie fast. 5. Auflage, Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag, 2019.

### Schlafhygiene (Behandlungsmaßnahme der ersten Wahl)

Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen zeigt tags und nachts ein dysfunktionales Verhalten, durch das die Schlafstörungen hervorgerufen oder verstärkt werden. Bei Schlafstörungen im Rahmen der oben genannten Grunderkrankungen, vor allem aber bei primärer Insomnie ist die Behandlungsmaßnahme der Wahl die Psychoedukation des Patienten und die Anleitung zu einem förderlichen Verhalten. Die beiden häufigsten von nicht informierten Patienten gemachten Fehler sind:

- zu frühe Schlafengehzeit/zu lange nächtliche Bettzeit („dem Schlaf eine Chance geben“) und
- Hinlegen tagsüber („Kompensation für das nächtliche Defizit“).

Die Hauptwirkprinzipien von Schlafhygiene sind dementsprechend:

- Verkürzung der Bettzeit, damit sich ein ausreichender Schlafdruck aufbaut
- Vermeiden von Hinlegen tagsüber
- konsequente Verlassen des Betts und des Schlafzimmers (auch mitten in der Nacht), wenn nicht geschlafen werden kann, mit der Rückkehr ins Bett erst, wenn Müdigkeit verspürt wird. Hierdurch werden im Sinne einer Konditionierung das Bett und das Schlafzimmer mit dem Schlaf gekoppelt.

Gute Übersichten fassen für die Patienten die Schlafhygieneregeln zusammen und sollen ausgehändigt werden. Es genügt aber nicht das bloße Überlassen der Regeln; vielmehr müssen diese mehrfach besprochen werden. Hierbei ist darauf zu achten, ob die Regeln verstanden wurden, ob der Patient sie akzeptieren kann und welche Umsetzungshindernisse er oder sie eventuell sieht. Im weiteren Behandlungsverlauf muss regelmäßig evaluiert werden, wie konsequent der Patient die Regeln anwendet. Typischerweise umfassen die Regeln ungefähr folgende Punkte, die auch die oben genannten Hauptwirkprinzipien beinhalten:

- Legen Sie sich nur dann schlafen, wenn Sie wirklich schläfrig sind und sich bereit für den Schlaf fühlen.
- Stehen Sie jeden Morgen um die gleiche Zeit auf – unabhängig davon, wie viel Schlaf Sie in der Nacht erhalten haben oder wie ausgeruht Sie sich fühlen.
- Machen Sie tagsüber kein Nickerchen.
- Trinken Sie spätestens zwei Stunden vor dem Schlafengehen keinen Alkohol mehr.
- Trinken Sie später als sechs Stunden vor dem Schlafengehen keine koffeinhaltigen Getränke mehr (Kaffee, Tee, Cola).
- Falls Sie rauchen, versuchen Sie dies einige Stunden vor dem Schlafengehen zu unterlassen.
- Strengen Sie unmittelbar vor dem Schlafengehen Ihren Körper nicht mehr in besonderem Ausmaß an.
- Schaffen Sie sich eine Schlafumgebung, die Ihren Schlaf fördert.
- Sind Sie es gewohnt, nehmen Sie vor dem Schlafengehen einen kleinen Imbiss zu sich, um späteren Hunger vorzubeugen.

- Benutzen Sie Ihr Schlafzimmer und Ihr Bett ausschließlich für Aktivitäten, die mit Schlafen zu tun haben (einzige Ausnahme sind sexuelle Aktivitäten).
- Richten Sie sich einen regelmäßigen Zubettgeh-Ritus ein, der die Nähe der baldigen Bettzeit ankündigt.
- Wenn Sie ins Bett gehen, schalten Sie das Licht mit der Absicht aus einzuschlafen. Wenn Sie feststellen, dass Sie nicht innerhalb einer kurzen Zeit einschlafen können, stehen Sie auf und gehen in einen anderen Raum. Bleiben Sie so lange auf, bis Sie sich müde fühlen, und kehren Sie erst dann zum Schlafen ins Schlafzimmer zurück.
- Falls Sie immer noch nicht eingeschlafen sind, oder in der Nacht aufwachen und wachliegen, wiederholen Sie den vorherigen Schritt.
- Sehen Sie nachts nicht auf die Uhr. Stellen Sie z. B. den Wecker unter das Bett.

Bei Einschlafstörungen sind Audiodateien/CDs wirksam, die mit schlaffördernder Musik, Schlafinstruktionen und hypnotherapeutischen Techniken arbeiten.

## Pharmakotherapie

Eine medikamentöse Behandlung ist eine nachgeordnete Maßnahme beim Versagen der oben genannten Prinzipien. In der Behandlungsrealität wird sie allerdings zu oft vorrangig angewandt. Sie birgt die Risiken einer nicht physiologischen Veränderung des Schlafs (z. B. hinsichtlich der nächtlichen Schlafphasen) und bei einem Teil der in Betracht kommenden Substanzen das Risiko der Abhängigkeit. Die Verordnung eines schlaffördernden Medikaments sollte nie die alleinige Behandlung sein; insbesondere die Maßnahmen der Schlafhygiene sind weiterhin umzusetzen.

Eine Pharmakotherapie (3) kommt vorrangig bei absehbar kurzfristigen Schlafstörungen in Betracht, zum Beispiel im Rahmen akuter psychosozialer Belastungen. Bei Patienten ohne Abhängigkeitserkrankungen in der Anamnese (was sorgfältig zu erheben ist), sind im Rahmen von akuten Belastungen die Benzodiazepinanaloga („Z-Substanzen“) Zopiclon oder Zolpidem geeignet, verbreitet und bewährt. Alternativ können Benzodiazepine mit mittellanger Halbwertszeit eingesetzt werden, zum Beispiel Oxazepam. Benzodiazepine und Benzodiazepinanaloga haben ein hohes Abhängigkeitspotenzial. Die Verordnung sollte auf 8 bis 14, in Ausnahmefällen 28 Tage beschränkt werden.

Alternativen zu Benzodiazepinen/-analoga ohne Abhängigkeitspotenzial sind niedrigpotente Neuroleptika wie Pipamperon, Melperon, Chlorprothixen, Promethazin oder Levomepromazin und sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin, Trazodon, Mianserin oder Trimipramin. Diese können auch für längere Zeiträume verordnet werden. Bei Einsatz als reines Hypnotikum sind häufig geringere Dosierungen als zur Depressionsbehandlung erforderlich (bei Mirtazapin etwa 7,5 mg oder 15 mg zur Nacht).

Der Bevorzugung von Benzodiazepinen/-analoga für den kurzzeitigen Einsatz und unter Beachtung des genannten Vorgehens gegenüber den aufgeführten medikamentösen Alternativen erklärt sich durch die besonders hohe Effektivität der Benzodiazepine/-analoga, durch die von den meisten Patienten als besonders angenehm wahrgenommene entspannende und anxiolytische Wirkung und einen vergleichsweise geringen Überhang am Morgen.

Die häufig vorgenommene Verordnung nur „bei Bedarf“ ist nicht suchtpreventiv; eher ist das Gegenteil zu befürchten, weshalb in der Regel eine feste Verordnung nach Arztvor-

3 Bschor T, Broytman V: Psychiatrie pocket. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag, 2020.

gabe über einen begrenzten Zeitraum zu bevorzugen ist. Die bedarfsweise Einnahme kann eine Abhängigkeitsentwicklung fördern, da der Patient angeleitet wird, das eigene Befinden aufmerksam zu beobachten und medikamentös zu steuern.

Allgemeine Risikofaktoren für eine Abhängigkeitsentwicklung von Benzodiazepinen sind:

- Patienten mit Klagen über Überforderung, Schlafstörungen, Erschöpfung, Unruhe, Nervosität, Ängste, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Herzrasen, Grübeln und andere unspezifische körperliche Beschwerden
- Patienten mit Suchterkrankungen in der Anamnese (inkl. Nikotin)
- Patienten mit (anamnestischer) psychiatrischer Komorbidität (insbesondere Depressionen, Angsterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen)
- Angehörige medizinischer Berufe
- ältere Patienten
- Frauen (zwei Drittel der Benzodiazepinabhängigen sind weiblich).

Ist von vornherein ein längerer Einsatz schlaffördernder Medikamente absehbar, sind Benzodiazepine/-analoge ungeeignet und die oben genannten Alternativen einzusetzen.

## Fazit

Nach der Abklärung möglicher Ursachen von Schlafstörungen sollten als Therapie Regeln zur Schlafhygiene besprochen und eingeübt werden. Die zentralen Prinzipien der Schlafhygiene sind Verkürzung der Bettzeit, Vermeiden von Hinlegen tagsüber, die Nutzung des Bettes ausschließlich zum Schlafen und das konsequente Verlassen von Bett und Schlafzimmer, wenn nicht innerhalb einer kurzen Zeit eingeschlafen werden kann. Kurzfristig bei psychosozialen Belastungen können bei Patienten ohne Suchterkrankungen in der Vorgeschichte Benzodiazepine oder deren Analoga eingesetzt werden. Sollte in Ausnahmefällen eine längerfristige Therapie nötig werden, sind niedrig dosierte sedierende Antidepressiva oder niedrig potente Neuroleptika einsetzbar.

## Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin  
t@bschor.de

Dieser Artikel wurde am 28. März 2022 vorab online veröffentlicht.



# Antihypertensive Fixkombination zur Initialtherapie – keine gut begründete Empfehlung

## Zusammenfassung

Pro und Contra einer in vielen Leitlinien empfohlenen initialen antihypertensiven Kombinationstherapie werden im Folgenden diskutiert. Die meisten Studien, die eine solche Empfehlung begründen sollen, sind retrospektiv, nicht randomisiert und haben lediglich, wenn überhaupt, eine schwache Evidenz. Die Kombination von blutdrucksenkenden Medikamenten ist deutlich effektiver als die Dosissteigerung einzelner Medikamente. Gegen eine schrittweise Kombination (z. B. in vier- bis sechswöchentlichen Abständen) spricht unserer Ansicht nach nichts. Durch die Verwendung von Fixkombinationen in einer Tablette (meist deutlich teurer als die Einzelkomponenten) erhofft man sich Vorteile in der Adhärenz. Dieser mögliche Vorteil konnte allerdings ebenfalls nicht in klinisch bedeutsamen Endpunkten belegt werden. Fixkombinationen sollte man daher lediglich in Sonderfällen (Patienten mit hoher Tablettenanzahl und Klagen darüber) verwenden.

In vielen Leitlinien (1-3) wird zur Behandlung einer Hypertonie schon zu Beginn eine Fixkombination zweier antihypertensiver Medikamente empfohlen. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind lediglich Patienten mit Grad-I-Hypertonie oder solche, die älter als 80 Jahre oder gebrechlich sind. Zwei Artikel in Hypertension von 2021 diskutieren Pro (4) und Contra (5) einer solchen Strategie.

## Raschere initiale Blutdrucksenkung

Es wird argumentiert, dass der Beginn der antihypertensiven Einstellung mit einer Kombinationstherapie zu einem rascheren Erreichen der Blutdruckziele und damit auch zu einer verringerten Anzahl von harten Endpunkten führe. Als Beleg wird die nachträgliche Auswertung der Value-Studie (6) von Weber et al. (7) angeführt. Hier wurden aber viele Patienten mit Vortherapie in die Studie eingeschlossen und Valsartan gegen Amlodipin plus zusätzliche Medikation getestet. Keineswegs also eine initiale Kombinationstherapie verschiedener Medikamente. Patienten mit einem guten Ansprechen nach einem Monat bzw. einem kontrollierten Blutdruck nach sechs Monaten schnitten darin bei harten kardiovaskulären Endpunkten besser ab als ihre gematchten Kontrollen. Kann das initial gute Ansprechen nicht einfach diejenigen Patienten mit einer guten Prognose selektiert haben, die einfacher einzustellen waren?

Als weiterer Beleg wird eine retrospektive Kohortenstudie von Xu von 2015 (8) angenommen. Darin wurden rückwirkend Daten von 88.756 Erwachsenen mit Hochdruck ausgewertet. Es wurde gesehen, dass Patienten mit systolischen Blutdruckwerten von über 150 mmHg mehr kardiovaskuläre Ereignisse hatten und dass sich bei Blutdruckwerten zwischen 130 und 150 mmHg dieses Risiko nicht weiter senken ließ. Betrug die Zeit bis zur Intensivierung der antihypertensiven Therapie weniger als 1,44 Monate im Durchschnitt, wurde dies als Basisrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis und Tod genommen. Für einen Zeitraum bis zur Intensivierung zwischen 1,440 und 4,681 Monaten betrug die Hazard ratio (HR) 1,12 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,05 – 1,20,  $p = 0,009$ ). Für die Zeit zwischen 4,682 – 8,689 Monaten war die HR 1,23 (95 % CI 1,15 – 1,32,  $p < 0,001$ ). Danach fiel die

Zieschang, M.

## Literatur

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al.: 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 2284-2309.
- Whelton PK, Carey RM: The 2017 Clinical Practice Guideline for high blood pressure. *JAMA* 2017; 318: 2073-2074.
- Unger T, Borghi C, Charchar F et al.: 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens* 2020; 38: 982-1004.
- Persu A, Lopez-Sublet M, Algharably EAE-H, Kreutz R: Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy. *Hypertension* 2021; 77: 800-805.
- Zhang ZY, Yu YL, Asayama K et al.: Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy: controversies in hypertension – con side of the argument. *Hypertension* 2021; 77: 788-798.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al.: Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-2051.
- Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A: Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h158.

HR wieder ab. Durch die Frequenz der Visiten wurde dieses Ergebnis nicht beeinflusst. Aber wer wartet denn in Deutschland mehr als 4,6 Monate, um die Ergebnisse der initialen Blutdrucksenkung beurteilen zu können?

### Feste Arzneimittelkombinationen statt Gabe von Einzelmedikamenten?

Es gibt Hinweise, dass Patienten mit Kombinationstherapie verglichen mit denen unter initialer Monotherapie nach einem Jahr deutlich höhere Raten an gut eingestelltem Blutdruck haben (9;10). Wald (9) belegt aber lediglich in einer Metaanalyse von 42 Studien, dass das Hinzufügen einer weiteren Substanz verglichen mit Verdoppelung der Dosis eines Medikaments fünfmal effektiver ist. Die Auswertung elektronischer Patientendaten von Egan (10) zeigt, dass verglichen mit einer Monotherapie zu Beginn Patienten mit einer fixen Dosiskombination als Initialtherapie eine HR von 1,53 (95 % KI 1,47 – 1,58) und Patienten mit einer freien Dosiskombination zu Beginn 1,34 (95 % KI 1,31 – 1,37) für eine bessere Blutdruckkontrolle nach einem Jahr hatten. Dies waren jedoch keine randomisierten Gruppen und weder waren die Blutdruckmessungen, Häufigkeit der Visiten usw. standardisiert.

Außerdem würden Patienten mit initialer Kombinationstherapie eine deutliche bessere Adhärenz aufweisen (11). Der Prozentsatz von Patienten, die ihre Therapie unterbrechen, betrug für Patienten mit einer nichtdiuretischen Monotherapie 39,4 – 43,1 % innerhalb von neun Monaten und 24,8 – 31,4 % für Therapiekombinationen ohne Diuretika (keine Fixkombinationen). Bemerkenswert ist meiner Ansicht nach eher der hohe Prozentsatz in beiden Gruppen. Hat der statistisch signifikante Unterschied auch wirklich klinisch bedeutsame Auswirkungen?

Corrao (12) beschrieb retrospektiv den Verlauf von 242.594 Patienten, die in den Jahren 2000–2001 neu Antihypertensiva verschrieben bekamen. Diese wurden bis 2007 bezüglich Verschreibung von Medikamenten und Krankenhausaufnahmen aus kardio- und zerebrovaskulären Gründen beobachtet. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von sechs Jahren wurden 12.016 Patienten stationär aufgenommen. Patienten ohne Therapieunterbrechung hatten verglichen mit denen, die mindestens eine Therapieunterbrechung hatten, ein 37 % niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Insgesamt sind sich die Autoren, die für eine initiale Kombinationstherapie argumentieren, sehr wohl im Klaren darüber, dass die meisten Studien, die von ihnen zitiert werden, Limitationen haben und bestenfalls eine schwache Evidenz (4). Um die klinischen Auswirkungen antihypertensiver Strategien beurteilen zu können, muss man randomisierte, prospektiv durchgeführte Untersuchungen fordern.

In einem Cochrane Review von 2021 wird festgestellt, dass es nicht genug Evidenz gibt, um eine initiale Kombinationstherapie zu begründen (13). In die Auswertung für dieses Review kamen randomisierte kontrollierte Studien, die bei Patienten mit primärer Hypertonie und Blutdruck > 140/90 oder > 130/80 mmHg und Diabetes eine initiale Monotherapie mit einer initialen Kombinationstherapie verglichen. Die Beobachtungsdauer sollte mindestens zwölf Monate und die Teilnehmerzahl mindestens 50 betragen. Primäre Endpunkte sollten Mortalität, schwere unerwünschte Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Mortalität sein. Sekundäre Endpunkte waren Therapieabbrüche aufgrund von medikamentösen Nebenwirkungen, Blutdruckkontrollen wie in der Studie de-

9 Wald DS, Law M, Morris JK et al.: Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.

10 Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al.: Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59: 1124-1131.

11 Corrao G, Parodi A, Zambon A et al.: Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28: 1584-1590.

12 Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al.: Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29: 610-618.

13 Garjón J, Saiz LC, Azparren A et al.: First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; Issue 2: CD010316.

finiert und Änderung des Blutdrucks. Mit diesen Kriterien konnten vier Studien identifiziert werden, die sämtlich aber nicht nur auf die initiale antihypertensive Therapie ausgerichtet waren. Daher wurden von den Studienautoren zusätzlich Daten für Subgruppen angefordert und analysiert. Für keine der oben genannten Endpunkte konnte dabei ein signifikanter Vorteil festgestellt werden.

In der NICE Leitlinie von 2019 (14) wird ebenfalls festgestellt, dass die gefundene Evidenz nicht ausreicht, um eine initiale Kombinationstherapie empfehlen zu können. Lediglich eine Studie mit sehr geringer Evidenz könnte einen Hinweis auf einen Vorteil bei Diabetikern geben (15).

Es ist richtig, dass man bei Patienten mit einer Hypertonie Grad II–IV nur selten mit einer Substanz allein den Blutdruck gut und effektiv kontrolliert. Aber wieso soll es einen Unterschied machen, wenn sie erst vier oder acht Wochen nach Beginn der Therapie hinzugesetzt wird? Sind nicht Therapiekontrollen und Begleitung des Patienten genauso wichtig für die Adhärenz?

Vermeidet man komplizierte Einnahmeschemata und reduziert die Anzahl der Tabletten, wird man eine bessere Adhärenz erreichen. Aber auch hiervon ist ein klarer Vorteil für harte Endpunkte bisher nicht belegt. Was spricht dagegen, frei zu kombinieren und wenn man die richtige Kombination gefunden hat, eine Fixkombination dieser Einzelmedikamente zu verwenden, falls die Tablettenlast zu groß wird? Darüber hinaus sind die Fixkombinationen meist deutlich teurer als die Einzelkomponenten (siehe Tabelle 1).

## Fazit

Patienten mit Grad II Hypertonie (RR > 160/100 mmHg) werden in aller Regel nicht mit nur einer antihypertensiven Substanz eingestellt werden können. Die Empfehlung, bei diesen Patienten sofort mit einer Kombinationstherapie zu beginnen, scheint aber nicht gut begründet. Die gewünschte schnelle Einstellung ließe sich unserer Ansicht nach ebenso gut mit einer Intensivierung der Therapie in vier- bis sechswöchentlichen Intervallen erreichen. Die meist deutlich teureren Fixkombinationen sollten Sonderfällen vorbehalten bleiben.

## Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

14 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Hypertension in adults: diagnosis and management: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136> (letzter Zugriff: 27. April 2022). NICE guideline (NG136). 28. August 2019.

15 Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al.: Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes – preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063-1071.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@me.com

Tabelle 1: Kosten ausgewählter Antihypertensiva

Wirkstoff / Wirkstoffkombination <sup>1,2</sup>	Kosten pro N3 [€] <sup>1,2</sup>	Kosten pro Tag [€] <sup>1,2</sup>	Kosten pro Tag im Vergleich Monopräparate vs. Fixkombinationen [€] <sup>1,2</sup>
Amlodipin 5 mg 100 St.	12,52	0,13	–
Candesartan 8 mg 98 St.	18,73	0,19	–
Enalapril 10 mg 100 St.	12,30	0,12	–
Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg 100 St.	15,03	0,15	–
Hydrochlorothiazid (HCT) 25 mg 100 St.	16,31	0,16	–
Lercanidipin 10 mg 100 St.	14,28	0,14	–
Losartan 50 mg 98 St.	20,41	0,21	–
Olmesartan 20 mg 98 St.	21,38	0,22	–
Ramipril 5 mg 100 St.	13,54	0,14	–
Valsartan 80 mg 98 St.	18,40	0,19	–
Valsartan 160 mg 98 St.	20,54	0,21	–
Telmisartan 40 mg 98 St.	20,10	0,21	–
<b>Kombinationen</b>			
Amlodipin 5 mg / Candesartan 8 mg 98 St.	25,32	0,26	0,13 + 0,19 = <b>0,32</b>
Amlodipin 5 mg / Ramipril 5 mg 100 St.	28,62	0,29	0,13 + 0,14 = <b>0,27</b>
Amlodipin 5 mg / Ramipril 5 mg / HCT 12,5 mg 100 St. <sup>3</sup>	63,27	0,63	0,13 + 0,14 + 0,15 = <b>0,41</b>
Amlodipin 5 mg / Losartan 50 mg 98 St. <sup>3</sup>	53,68	0,55	0,13 + 0,21 = <b>0,34</b>
Amlodipin 5 mg / Olmesartan 20 mg 98 St.	35,53	0,36	0,13 + 0,22 = <b>0,35</b>
Amlodipin 5 mg / Olmesartan 20 mg / HCT 12,5 mg 98 St.	38,81	0,40	0,13 + 0,22 + 0,15 = <b>0,50</b>
Amlodipin 5 mg / Valsartan 80 mg 98 St.	47,16	0,48	0,13 + 0,19 = <b>0,32</b>
Amlodipin 5 mg / Valsartan 160 mg / HCT 12,5 mg 98 St.	83,86	0,86	0,13 + 0,21 + 0,15 = <b>0,49</b>
Amlodipin 5 mg / Telmisartan 40 mg 98 St. <sup>3</sup>	101,25	1,03	0,13 + 0,21 = <b>0,34</b>
Enalapril 10 mg / Lercanidipin 10 mg 100 St.	39,19	0,39	0,12 + 0,14 = <b>0,26</b>

Stand Lauer-Steuer: 15.04.2022.

<sup>1</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates ohne Parallel- und Reimporte; Zuzahlung, Apotheken- und Herstellerrabatt nach §§ 130-130a SGB V nicht berücksichtigt.

<sup>2</sup>Darstellung einzelner Beispiele mit gängigen Dosierungen nach Fachinformation; andere Wirkstärken sowie Dosierungen als die dargestellten erhältlich.

<sup>3</sup>Nur ein einziges Präparat mit dieser Zusammensetzung und Wirkstärke auf dem Markt erhältlich.

Dieser Artikel wurde am 9. Mai 2022 vorab online veröffentlicht.

# Medikamentöse Prophylaxe der Migräne mit und ohne Aura bei Erwachsenen: Status quo

## Migräne

Für Kopfschmerzen besteht eine Lebenszeitprävalenz von etwa 66 %, für Migräne von 12 bis 16 % (1). Frauen sind zwei bis dreimal so häufig von Migräne betroffen wie Männer. Migräne ist einerseits eine häufige Ursache für vorübergehende körperliche Einschränkungen und andererseits aber auch mit anderen Erkrankungen wie beispielsweise Depression, Angsterkrankungen und vaskulären Erkrankungen assoziiert (1). Laut der „Global Burden of Disease Study“ ist die Migräne noch vor dem Schlaganfall die führende neurologische Ursache für verlorene Lebensjahre (gemessen als DALYs = Disability-Adjusted-Life-Years) und die häufigste Ursache für eine Behinderung bei unter 50-Jährigen (2;3). Die deutsche S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ leitet die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne aus dem besonderen Leidensdruck, der Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs ab (4).

## Medikamentöse Prophylaxe

Die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe ist individuell zu stellen. Dabei sollten realistische Therapieziele und potenzielle Nebenwirkungen der Arzneimittel gegeneinander abgewogen werden. Anhaltspunkte, die für eine medikamentöse Prophylaxe sprechen, sind ein hoher Leidensdruck, mindestens drei Attacken mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität pro Monat oder eine Einnahme von Analgetika an zehn oder mehr Tagen pro Monat. Es wird geschätzt, dass bei mindestens jedem vierten Patienten mit Migräne eine Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe vorliegt (5). Die medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist jedoch häufig unbefriedigend: Bis zur Einführung monoklonaler Antikörper standen lediglich Wirkstoffe zur Verfügung, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt wurden und deren Nebenwirkungen und begrenzte Wirksamkeit durch eine Adhärenzrate von unter 30 % nach sechs Monaten illustriert wird (6).

In der deutschen S1-Leitlinie wird empfohlen, zunächst eine der für diese Indikation zugelassenen oral einzunehmenden Substanzen zu verwenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Topiramate (4). Auch die Wirksamkeit von Valproinsäure ist in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen. Valproinsäure ist off-label jedoch nur verwendungsfähig, wenn eine Behandlung mit allen anderen zugelassenen Arzneimitteln nicht wirksam war oder kontraindiziert ist und sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter wegen Teratogenität nicht eingesetzt werden. Kein Medikament hat einen nachgewiesenen Vorteil hinsichtlich seiner Wirksamkeit (7;8). Die Auswahl des Arzneimittels richtet sich vielmehr nach den potenziellen Nebenwirkungen: Die Wahl sollte auf ein Präparat fallen, dessen typisches Nebenwirkungsprofil für den individuellen Patienten akzeptabel ist oder dessen Wirksamkeit hinsichtlich begleitender Erkrankungen therapeutisch genutzt werden kann. Die Wirkung sollte mittels eines Kopfschmerzkalenders zwei bis drei Monate nach Erreichen der tolerablen Zieldosis evaluiert werden. Bei ungenügender Wirksamkeit – das heißt in der Regel, wenn die Häufigkeit der Migränetage nicht um mindestens 50 % sinkt – oder bei Unverträglichkeit sollte auf einen anderen Wirkstoff gewechselt werden.

von Brevern, M.

## Literatur

- 1 Bigal ME, Lipton RB: The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 321-334.
- 2 GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group: Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017; 16: 877-897.
- 3 Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T et al.: Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians take now notice? *J Headache Pain* 2018; 19: 17.
- 4 Diener HC, Gaul C, Kropp P et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/11/030057\\_LL\\_Migräne\\_2018\\_Ergänzung\\_2019.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/11/030057_LL_Migräne_2018_Ergänzung_2019.pdf) (letzter Zugriff: 25. Januar 2022). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. S1-Leitlinie; Version 1.2, Stand: Januar 2018, Ergänzung: 4. Oktober 2019.
- 5 Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al.: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343-349.
- 6 Hepp Z, Dodick DW, Varon SF et al.: Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 478-488.
- 7 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC: Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 6: CD010611.
- 8 Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R et al.: A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prevention of migraine headache. *PLOS One* 2015; 10: e0130733.
- 9 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Erenumab: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab-D-407\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab-D-407_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 25. Januar 2022). Berlin, 2. Mai 2019.

## Monoklonale Antikörper

Eine Verordnung eines monoklonalen Antikörpers zur Migräneprophylaxe ist gemäß dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) möglich, wenn mindestens fünf Substanzen aus den vier verfügbaren, zugelassenen pharmakologischen Gruppen (Betablocker, Antiepileptika, Kalziumantagonisten, Antidepressiva) nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder wenn gegen deren Einnahme Kontraindikationen oder Warnhinweise bestehen. Bei Patienten mit chronischer Migräne wird empfohlen, dass diese zusätzlich auf eine Therapie mit Onabotulinumtoxin A nicht angesprochen haben (9-11).

Bisher liegt in der EU für drei monoklonale Antikörper eine Zulassung zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat vor: Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®). Die Applikation erfolgt subkutan vierwöchentlich bei Erenumab und Galcanezumab. Bei Fremanezumab ist alternativ zu einer monatlichen Applikation auch eine vierteljährliche Gabe möglich; die Studienlage spricht für eine vergleichbare Wirksamkeit beider Applikationsintervalle von Fremanezumab. Wenn nach drei Monaten kein befriedigender Therapieeffekt vorliegt, sollte die Behandlung beendet werden. Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist im indirekten Vergleich nicht höher als jene der bisher verfügbaren Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe (12-14). Hinsichtlich der Verträglichkeit und Adhärenz scheinen die monoklonalen Antikörper gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen jedoch vorteilhaft zu sein. Daten, die einen direkten Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ermöglichen, liegen nicht vor. Ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist erheblich erschwert, da die Reduktion der Migränetage um mindestens 50 % als Endpunkt in den verschiedenen Zulassungsstudien auf verschiedene Arten berechnet wurde (15). Ob bei Versagen des CGRP-Antagonisten Erenumab ein Therapieversuch mit einem CGRP-Rezeptorantagonisten (Galcanezumab oder Fremanezumab) und vice versa sinnvoll ist, ist unklar (16;17).

Bisher liegt lediglich eine Studie vor, die einen monoklonalen Antikörper mit einem oralen zur Migräneprophylaxe zugelassenen Wirkstoff vergleicht: In einer doppelblinden Therapiestudie bei Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne führte Erenumab zu einer stärkeren Reduktion von Migränetagen und zu einer geringeren Abbruchrate wegen Nebenwirkungen als Topiramat (18). Allerdings wurde in der erneuten Nutzenbewertung von Erenumab das Design der Studie kritisiert, da die Studienmedikation bei Auftreten von Nebenwirkungen nicht reduziert werden konnte, die Zieldosis im Topiramat-Arm vorgegeben war, im Erenumab-Arm dagegen individuell gewählt werden konnte und bei Abbruch der Studientherapie im Topiramat-Arm kein alternativer, zur Migräneprophylaxe zugelassener Wirkstoff eingenommen werden konnte. Die hohe Abbruchrate im Topiramat-Arm führte dazu, dass ein großer Anteil der Patienten, die eine Vergleichstherapie erhielten, über den längsten Zeitraum der Erhaltungsphase unbehandelt war (19). Diese Faktoren führen zu einem Bias, der den Topiramat-Arm der Studie benachteiligt.

## Chronische Migräne

Eine Sonderstellung nimmt die medikamentöse Prophylaxe der chronischen Migräne ein, für die neben den drei in der EU zugelassenen monoklonalen Antikörpern lediglich Topiramat und Botulinumtoxin zugelassen sind. Für andere, bei der episodischen Migräne

- 10 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fremanezumab: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07\\_AM-RL-XII\\_Fremanezumab\\_D-460\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 25. Januar 2022). Berlin, 7. November 2019.
- 11 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Galcanezumab: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Galcanezumab\\_D-445\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 25. Januar 2022). Berlin, 19. September 2019.
- 12 Diener HC: CGRP antibodies for migraine prevention – new kids on the block. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 129-130.
- 13 Yuan H, Spare NM, Silberstein SD: Targeting CGRP for the prevention of migraine and cluster headache: a narrative review. *Headache* 2019; 59 (Suppl. 2): 20-32.
- 14 Overeem LH, Raffaelli B, Mecklenburg J et al.: Indirect comparison of topiramate and monoclonal antibodies against CGRP or its receptor for the prophylaxis of episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *CNS Drugs* 2021; 35: 805-820.
- 15 Tfelt-Hansen P, Diener HC, Steiner TJ: Problematic presentation and use of efficacy measures in current trials of CGRP monoclonal antibodies for episodic migraine prevention: a mini-review. *Cephalalgia* 2020; 40: 122-126.
- 16 Diener HC, May A et al., Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor – Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030057\\_LL\\_Addendum\\_Migräne\\_2019\\_aktualisiert2.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030057_LL_Addendum_Migräne_2019_aktualisiert2.pdf) (letzter Zugriff: 25. Januar 2022). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stand: 30. August 2019.
- 17 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel: Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne – Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®) – Wechsel bei Nichtansprechen? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2020; 47: 38-42.
- 18 Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A et al.: Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022; 42: 108-118.



nachweisbar wirksame Migräneprophylaktika ist die Studienlage hinsichtlich der chronischen Migräne unzureichend (4). Dennoch ist eine Verordnung eines monoklonalen Antikörpers zur Prophylaxe bei chronischer Migräne gemäß dem Beschluss des G-BA nur möglich, wenn mindestens fünf Substanzen aus den vier verfügbaren zugelassenen pharmakologischen Gruppen (Betablocker, Antiepileptika, Kalziumantagonisten, Antidepressiva) und zusätzlich eine Therapie mit Onabotulinumtoxin A nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder wenn gegen deren Einnahme Kontraindikationen oder Warnhinweise bestehen (9).

### Klinische Praxis

Die Versorgungspraxis in Deutschland wird durch eine große Beobachtungsstudie dargestellt, die 243.471 Patienten mit Migräne einschloss, die zwischen 2008 und 2016 behandelt wurden (20). 22,3 % der Patienten erhielten mindestens ein Rezept für einen für die Migräneprophylaxe zugelassenen Wirkstoff oder Valproinsäure; bei Patienten mit komplizierter Migräne (einschließlich chronischer Migräne) war dies bei 38,0 % der Fall. Mit Abstand am häufigsten wurden Betablocker verordnet (53,8 %), vermutlich jedoch bei den meisten Patienten mit internistischer Indikation und nicht primär als Migräneprophylaxe. Nur wenigen Patienten (4,0 %) wurde mehr als ein zur Migräneprophylaxe zugelassener Wirkstoff oder Valproinsäure verordnet. In einer weiteren epidemiologischen Studie nahmen nur 2,4 % der Teilnehmer in Deutschland mit mindestens fünf Migränetaggen pro Monat eine medikamentöse Prophylaxe ein (21).

### Fazit

Bei Migräne bestehen ein hoher Leidensdruck sowie Einschränkung der Lebensqualität und Risiko eines Medikamentenübergebrauchs. Die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe ist individuell zu stellen, dabei sollten realistische Therapieziele und potenzielle Nebenwirkungen der Arzneimittel gegeneinander abgewogen werden. Bei der Verordnung sind zudem die jeweiligen Zulassungen der Arzneimittel zu berücksichtigen. Die monoklonalen Antikörper – Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab – können aufgrund der fehlenden Daten und den daraus resultierten Beschlüssen des G-BA zur Nutzenbewertung nur dann eingesetzt werden, wenn alle anderen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden.

### Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

19 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-669\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 25. Januar 2022). Berlin, 21. Oktober 2021.

20 Roessler T, Zschocke J, Roering A et al.: Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *J Headache Pain* 2020; 21: 85.

21 Katsarava Z, Mania M, Lampl C et al.: Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Head Pain* 2018; 19: 10.

PD Dr. med. Michael von Brevern, Berlin  
von.brevern@mail.de

Dieser Artikel wurde am 11. Mai 2022 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Icosapent-Ethyl (Vazkepa®) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Vazkepa® (Icosapent-Ethyl) ist zugelassen zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder
- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Icosapent-Ethyl ist ein stabiler Ethylester der Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA). Fettreicher Kaltwasserfisch aus dem Meer ist die wichtigste natürliche Nahrungsquelle für EPA. Im Vergleich zu bislang zugelassenen Präparaten mit Omega-3-Fettsäuren enthält Vazkepa® keine native EPA, sondern eine chemisch modifizierte Variante in höherer Dosierung und ohne Anteile von Docosahexaensäure (DHA). Die Wirkmechanismen von EPA bzw. Icosapent-Ethyl sind nicht vollständig bekannt. Neben einer Reduktion triglyceridreicher Lipoproteine werden entzündungshemmende und antioxidative Effekte, eine Verbesserung der endothelialen Funktion sowie eine Hemmung der Thrombozytenaggregation diskutiert.

### Markteinführung

Vazkepa® (Icosapent-Ethyl) ist seit 01.09.2021 in der oben genannten Indikation auf dem deutschen Markt verfügbar.

### Bewertung

Die Zulassungsstudie REDUCE-IT untersuchte Icosapent-Ethyl bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder hohem kardiovaskulärem Risiko, die unter einer Behandlung mit Statinen niedrige LDL-C-Werte (40–100 mg/dl), jedoch moderat erhöhte Triglyceridwerte (durchschnittlich 217 mg/dl) aufwiesen. Unter Icosapent-Ethyl wurde der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulären Todesfällen sowie nichttödlichen Myokardinfarkten und Schlaganfällen im Vergleich zu Mineralöl (Placebo) signifikant reduziert (Number needed to treat (NNT): 28). Die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant beeinflusst. Unter Icosapent-Ethyl waren Blutungen (Number needed to harm (NNH): 50) und Vorhofflimmern (NNH: 77) signifikant gehäuft.

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.



Die Relevanz negativer Auswirkungen der Placebokontrolle mit Mineralöl auf kardiovaskuläre Ereignisse ist unklar. Unter der Gabe von Mineralöl stiegen der LCL-C-Wert, das Apolipoprotein B und das C-reaktive Protein (CRP) an. Eine mögliche Ursache dafür könnte die schlechtere Resorption von Statinen unter Mineralöl sein. Zudem erhöhte sich im Studienverlauf der systolische Blutdruck in der Placebogruppe leicht. Weitere negative Effekte von Mineralöl, beispielsweise auf den Elektrolythaushalt und die Blutbildung, sind nicht auszuschließen.

Alle bisherigen Studien zu Omega-3-Fettsäuren zeigten mit Ausnahme einer methodisch fragwürdigen Studie keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, sodass noch 2019 die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) von Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention dezidiert abriet. REDUCE-IT unterscheidet sich sowohl im Prüfpräparat (Ethylester hochdosierter EPA) als auch im Komparator (Mineralöl) von den bisherigen Studien. Die in REDUCE-IT beobachteten Effekte können somit einerseits durch die höhere Dosis und die chemisch stabilere Form von EPA, andererseits auch durch die ungünstigen Effekte von Mineralöl in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Aus Sicht der AkdÄ kann auf Basis der vorliegenden Daten der Stellenwert von Icosapent-Ethyl in der kardiovaskulären Prävention nicht beurteilt werden. Auch wenn es unwahrscheinlich ist, dass der kardiovaskuläre Risikounterschied gänzlich auf negativen Effekten des Mineralöls beruht, bleiben unter Berücksichtigung der bisherigen Studien zu Omega-3-Fettsäuren viele Unklarheiten. Daher ist nach Einschätzung der AkdÄ eine Bestätigung von REDUCE-IT zu fordern. Eine generelle Empfehlung für die Therapie mit Icosapent-Ethyl kann aktuell nicht ausgesprochen werden.

## Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die doppelblinde, randomisierte Studie **REDUCE-IT** (1) untersuchte Icosapent-Ethyl bei Patienten (n = 8179) mit erhöhten Triglyceridwerten und manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulärem Risiko, zusätzlich zu einer Therapie mit Statinen. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert zu Icosapent-Ethyl (zweimal täglich 2 mg) oder Mineralöl als Placebo. Die Studiendauer lag ereignisgesteuert bei median 4,9 Jahren.

Bei der Mehrzahl (71 %) der Patienten bestand eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankungen); bei 29 % der Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt sowie mindestens ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor (z. B. Nikotinabusus, Hypertonus, GFR < 60 ml/min). Die Studienteilnehmer waren überwiegend (71 %) männlich mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren. Die bestehende Statintherapie war zumeist (93 %) moderat bis hoch dosiert. Eine zusätzliche Ezetimib-Behandlung erfolgte selten (6 % der Patienten). Die Triglyceridwerte mussten laut initialem Studienprotokoll bei mindestens 135 mg/dl liegen; diese Grenze wurde nach zwei Jahren Studiendauer angehoben auf 200 mg/dl. Durchschnittlich lag der LDL-C Wert bei Studienbeginn bei 74 mg/dl, der Triglyceridwert bei 217 mg/dl.

**Primärer Endpunkt** der Studie war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall, koronarer Revaskularisation oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris. Der sekundäre kombinierte Endpunkt umfasste nur die drei härteren Endpunkte kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall. Unter Icosapent-Ethyl traten beide

## Literatur

- 1 Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al.: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22.

kombinierte Endpunkte signifikant seltener auf als unter Placebo, mit einer NNT von 21 (primärer Endpunkt) bzw. 28 (sekundärer Endpunkt). Die Effekte bei Patienten über 65 Jahren waren signifikant geringer als bei jüngeren Patienten (primärer Endpunkt: Hazard Ratio [HR] 0,87 vs. 0,65; Interaktionstest  $p = 0,004$ ). Werden die Einzelkomponenten als unabhängige Endpunkte analysiert, zeigt sich jeweils eine signifikante Risikoreduktion unter Icosapent-Ethyl. Die Gesamtmortalität wurde durch Icosapent-Ethyl nicht signifikant beeinflusst (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Effektivität von Icosapent-Ethyl in der Studie REDUCE-IT**

Endpunkt	Icosapent-Ethyl (n = 4089)	Placebo (n = 4090)
<b>Primärer Endpunkt*</b>	17,2 %	22,0 %
HR (95 % CI)	0,75 (0,68–0,83)	
p-Wert	< 0,001	
<b>Sekundärer Endpunkt**</b>	11,2 %	14,8 %
HR (95 % CI)	0,74 (0,65–0,83)	
p-Wert	< 0,001	
<b>Gesamtmortalität</b>	6,7 %	7,6 %
HR (95 % CI)	0,87 (0,74–1,02)	
p-Wert	0,092	
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>	4,3 %	5,2 %
HR (95 % CI)	0,80 (0,66–0,98)	
p-Wert	0,03	
<b>Myokardinfarkt (nichttödlich)</b>	5,8 %	8,1 %
HR (95 % CI)	0,70 (0,59–0,82)	
p-Wert	< 0,001	
<b>Schlaganfall (nichttödlich)</b>	2,1 %	2,9 %
HR (95 % CI)	0,71 (0,54–0,94)	
p-Wert	0,01	
<b>Koronare Revaskularisation</b>	9,2 %	13,3 %
HR (95 % CI)	0,66 (0,58–0,76)	
p-Wert	< 0,001	
<b>Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris</b>	2,6 %	3,8 %
HR (95 % CI)	0,68 (0,53–0,87)	
p-Wert	0,002	

\* kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall, koronarer Revaskularisation oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris.  
 \*\* kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall.  
 CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio.

Unter Icosapent-Ethyl nahmen die Triglyceridwerte im ersten Studienjahr um durchschnittlich 18 % bzw. 39 mg/dl ab, während die übrigen Lipide weitgehend konstant blieben. In der Placebogruppe zeigte sich dagegen ein numerischer Anstieg des LDL-C und des Apolipoproteins B. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich im Studienverlauf auch hinsichtlich des CRP (siehe Tabelle 2). Es ist anzunehmen, dass diese Biomarker durch das als Placebo gegebene **Mineralöl** mitbeeinflusst wurden: Mineralöl kann die Resorption von Statinen verschlechtern und somit ihre Wirkung reduzieren.

In einem Worst-Case-Szenario geht die EMA davon aus, dass Mineralöl zu einer Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse in der Placebogruppe um 10 % geführt haben könnte, sodass die relative Risikoreduktion von Icosapent-Ethyl bezüglich des primären Endpunktes nur noch bei 15 % (statt 25 %) läge. Da ein Worst-Case-Szenario nicht den natürlichen Krankheitsverlauf sowie potenziell positive Effekte von Mineralöl (beispielsweise eine Erhöhung des HDL-C) berücksichtigt, schätzt die EMA die Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse durch Mineralöl auf lediglich 0,3–3 %. Die der Modellierung zugrundeliegenden epidemiologischen Studien werden durch die EMA nicht angegeben.

Aus Sicht der AkdÄ ist eine genaue Bezifferung der negativen Effekte von Mineralöl auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht möglich. So ist unklar, inwiefern sich die beobachteten moderaten Einzeleffekte (z. B. Anstieg des hsCrP/LDL-C/Blutdrucks) gegenseitig verstärken. Solange die Wirkungen von Mineralöl nicht vollständig aufgeklärt sind, können zudem weitere negative Effekte nicht ausgeschlossen werden. Durch die EMA unberücksichtigt blieb beispielsweise die numerische Häufung von Hyperglykämien, Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) und Anämien (siehe unten) im Kontroll-Arm.

**Tabelle 2: Beeinflussung von Biomarkern in der Studie REDUCE-IT**

Biomarker	Icosapent-Ethyl (n = 4089)	Placebo (n = 4090)
<b>Triglyceride</b> (mg/dl) Veränderung vom Ausgangswert nach einem Jahr, absolut (%)	-39 (-18)	+5 (+2)
<b>LDL-C</b> (mg/dl) Veränderung vom Ausgangswert nach einem Jahr, absolut (%)	+2 (+3)	+7 (+10)
<b>Apo B</b> (mg/dl) Veränderung vom Ausgangswert nach zwei Jahren, absolut (%)	-2 (-3)	+6 (+8)
<b>hsCRP</b> (mg/l) Veränderung vom Ausgangswert nach zwei Jahren, absolut (%)	-0,2 (-14)	+0,5 (+32)
<b>HDL-C</b> (mg/dl) Veränderung vom Ausgangswert nach einem Jahr, absolut (%)	-1 (-3)	+2 (+4)

Apo B: Apolipoprotein B; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein (a).

Die meisten Studien zeigen keine kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Omega-3-Fettsäuren. Eine Ausnahme stellt lediglich die **JELIS-Studie** (2) dar, eine randomisierte, kontrollierte, aber offen durchgeführte Studie (n = 18.645). Unter EPA 1800 mg/Tag wurde der weitgefaste kombinierte Endpunkt kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduziert. Dieser Effekt beruhte in erster Linie auf einer reduzierten Häufigkeit instabiler Angina pectoris und koronarer Revaskularisationen. Diese Endpunkte sind bei einem offenen Design einem hohen Verzerrungsrisiko ausgesetzt. Da die Gesamtmortalität numerisch unter EPA sogar erhöht war, belegt diese Studie aus Sicht der EMA keine Risikoreduktion durch Omega-3-Fettsäuren. Im Dezember 2018 hat die EMA deshalb allen zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Omega-3-Fettsäure-Präparaten die Kennzeichnung aberkannt, in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt wirksam zu sein (3).

Auch die 2020 publizierte Studie **STRENGTH** (4) (n = 13.078) belegte nicht die kardiovaskuläre Effektivität von Omega-3-Fettsäuren. Die Studie wurde nach einer medianen Be-

2 Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098.

3 European Medicines Agency (EMA): Omega-3 acid ethyl esters – containing medicinal products for oral use in secondary prevention after myocardial infarction (Assessment report following the reexamination procedure): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-acid-ethyl-esters-assessment-report-following-re-examination-procedure\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-acid-ethyl-esters-assessment-report-following-re-examination-procedure_en.pdf) (letzter Zugriff: 25. Oktober 2021). Amsterdam, 28. März 2019.

4 Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M et al.: Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 2268-2280.

obachtungsdauer von 42 Monaten aufgrund einer Interimsanalyse abgebrochen, weil ein Nachweis der Wirksamkeit unwahrscheinlich schien: Bei einem ähnlichen Patientenkollektiv wie in REDUCE-IT wurde der primäre kombinierte Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation, instabile Angina pectoris) im Interventionsarm von 12,0 % der Patienten und im Kontrollarm von 12,2 % der Patienten erreicht. In beiden Studien, REDUCE-IT und STRENGTH, wurden hohe Dosierungen von Omega-3-Fettsäuren (4 g) eingesetzt. Im Unterschied zu der Studie REDUCE-IT untersuchte die Studie STRENGTH allerdings eine EPA-Carboxy-Derivat/DHA-Mischung, unter welcher der EPA-Spiegel im Blut geringer anstieg als unter der abschließlichen EPA-Gabe der Studie REDUCE-IT (270 % vs. 400 %). Außerdem setzte die Studie STRENGTH als Placebo Maiskeimöl ein, unter welchem – anders als unter Mineralöl – keine Laborwertveränderungen (Anstieg des hsCrP/Apolipoprotein B/LDL-C) der Kontrollgruppe auffielen (5).

Zusammenfassend ist die Studie REDUCE-IT nicht mit den übrigen Studien zu Omega-3-Fettsäuren vergleichbar, die niedrigere Dosen von nativen EPA/DHA-Präparaten untersuchten und kein Mineralöl als Placebo einsetzten. Die gleiche Problematik betrifft die Interpretation der deutlich kleineren Studie **EVAPORATE** (6) (n = 80), welche den Einfluss von Icosapent-Ethyl auf die koronare Plaque-Morphologie untersuchte und ebenfalls Mineralöl als Kontrolle nutzte. Primärer Endpunkt war die per Mehrschicht-CT-Angiographie gemessene Volumenveränderung sogenannter „low attenuation plaques“. Nach 18 Monaten war das Plaque-Volumen unter Icosapent-Ethyl im Vergleich zum Ausgangswert um 17 % gesunken, während es in der Placebogruppe um 109 % zugenommen hatte (p = 0,006). Neben der fraglichen klinischen Relevanz dieses Endpunktes bleibt auch hier unklar, in welchem Maß die gezeigten Effekte auf die Intervention zurückzuführen sind und welchen Anteil das Mineralöl als Komparator hat.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Unter Icosapent-Ethyl trat eine zusätzliche **Blutung** bei einem von 50 Patienten auf (11,8 % vs. 9,9 %; p = 0,0055). Schwerwiegende Blutungen waren numerisch gehäuft (2,7 % vs. 2,1 %; p = 0,0605) und betrafen zumeist den Gastrointestinaltrakt. Zerebrale Blutungen waren in beiden Armen selten. Inkonsistent zu den gehäuften Blutungsereignissen stieg der durchschnittliche Hämoglobingehalt unter Icosapent-Ethyl leicht an (Baseline: 14,2 g/l; nach vier Jahren: 14,8 g/l), während er in der Placebogruppe unter Mineralöl absank (Baseline: 13,9 g/l; nach vier Jahren: 11,2 g/l). Da die Erythrozytenzahl in beiden Gruppen unverändert blieb, stieg somit der MCH (mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten) unter Icosapent-Ethyl und sank unter Placebo. Es ist unklar, ob diese Blutbildveränderungen durch eine veränderte Resorption von Vitaminen und Spurenelement unter Icosapent-Ethyl und/oder Mineralöl (beispielsweise Vitamin B12 und Eisen) bedingt sind.

Bei signifikant mehr Patienten im Interventionsarm traten **Vorhofflimmern und -flattern** auf (5,8 % vs. 4,5 %; p = 0,008; NNH 77). Auch stationäre Behandlungen aufgrund von Vorhofflimmern und -flattern waren unter Icosapent-Ethyl signifikant gehäuft (3,1 % vs. 2,1 %; p = 0,004). Diese Beobachtung stimmt mit einer aktuellen Metaanalyse überein, die unter Einschluss von sieben Studien (n = 81.210) ein signifikant erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern unter Omega-3-Fettsäuren fand (HR 1,25; 95 % Konfidenzintervall 1,07–1,46; p

5 Sharma G, Martin SS, Blumenthal RS: Effects of omega-3 fatty acids on major adverse cardiovascular events: what matters most: the drug, the dose, or the placebo? JAMA 2020; 324: 2262-2264.

6 Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A et al.: Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J 2020; 41: 3925-3932.

= 0,013). Dabei waren höhere Dosierungen von Omega-3-Fettsäuren (> 1 g/d) mit einer stärkeren Risikoerhöhung assoziiert als niedrigere Dosen (HR 1,49 vs. 1,12; p für Interaktion < 0,001) (7). Ursächlich für das vermehrte Auftreten von Vorhofflimmern und -flattern könnte die Beeinflussung verschiedener kardialer Ionenkanäle durch Icosapent-Ethyl sein; es ist jedoch unklar, ob die zirkulierenden EPA-Konzentrationen für eine relevante Hemmung der Ionenkanäle ausreichen, da EPA in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist.

7 Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT et al.: Effect of long-term marine omega-3 fatty acids supplementation on the risk of atrial fibrillation in randomized controlled trials of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2021: Epub ahead of print.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- **Allergische Reaktionen** waren unter Icosapent-Ethyl numerisch häufiger als unter Placebo (2,4 % vs. 1,7 %). Patienten mit bekannten Allergien gegen Fisch und/oder Schalentiere waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Fisch und/oder Schalentiere sollte die Indikation von Icosapent-Ethyl besonders sorgfältig geprüft werden und eine entsprechende Aufklärung des Patienten erfolgen.
- Das Risiko für **Vorhofflimmern oder -flattern** ist unter Icosapent-Ethyl insbesondere für Patienten erhöht, bei denen bereits in der Vorgeschichte Episoden von Vorhofflimmern oder -flattern auftraten. Die Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen für Vorhofflimmern oder -flattern überprüft werden (z. B. Palpitationen, Schwindelgefühl, unregelmäßiger Puls) und bei klinischem Verdacht ein EKG (Elektrokardiogramm) erhalten.
- Eine begleitende Therapie mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern erhöht zusätzlich das **Blutungsrisiko** unter Icosapent-Ethyl. Bei diesen Patienten wird eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung von Icosapent-Ethyl empfohlen.
- Unter Icosapent-Ethyl traten numerisch mehr Transaminasenerhöhungen auf als unter Placebo (35 % vs. 31 % innerhalb von vier Jahren). Bei etwa 6 % der Patienten bestanden zu Studienbeginn anamnestisch oder laborchemisch Hinweise auf eine **Lebererkrankung**. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE) unterschied sich bei diesen Patienten nicht von der übrigen Studienpopulation. Daten zur Schwere der Lebererkrankung bei den eingeschlossenen Patienten liegen nicht vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird unter Icosapent-Ethyl eine regelmäßige Verlaufskontrolle der Transaminasen empfohlen.

### Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
998 mg Weichkapseln	2 x 2 Kapseln	3272,35 €

Stand Lauer-Taxe: 15.11.2021.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import, <sup>3</sup>ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor.

### Weiterführende Informationen

Nach der frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG entscheidet der G-BA über den Zusatznutzen. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

#### Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Vazkepa®, erschienen am 14. April 2021. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am  
16. November 2021  
vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Bimekizumab (Bimzelx®) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation

Bimzelx® (Bimekizumab) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

### Markteinführung

Bimzelx® (Bimekizumab) ist seit 15.09.2021 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt verfügbar.

### Bewertung

Bimzelx® (Bimekizumab) inhibiert zusätzlich zum Interleukin IL-17A selektiv auch IL-17F. Das Arzneimittel hat in den drei Zulassungsstudien eine gute Wirksamkeit gezeigt und zeigte nach 16 Wochen Therapie bessere Ergebnisse als der IL-12/IL-23-Antagonist Ustekinumab bzw. der TNF- $\alpha$ -Inhibitor Adalimumab bezüglich der koprimären Endpunkte (Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 Response (Patienten mit 90-prozentiger Reduktion des PASI-Scores im Vergleich zu Baseline) bei Woche 16 und Investigator's Global Assessment (IGA) 0/1 Response (Patienten mit IGA: 0 = erscheinungsfreie Haut, 1 = leichte Hautsymptome) bei Woche 16). Für eine Einordnung bezüglich des Zusatznutzens von Bimekizumab in der Therapie der Plaque-Psoriasis bleibt die frühe Nutzenbewertung abzuwarten – unter Einschluss späterer Beobachtungen zur Sicherheit.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Drei multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien der Phase III sind als zentrale Studien anzusehen: Studie PS0008 („BE SURE“) (1), Studie PS0009 („BE VIVID“) (2) und Studie PS00013 („BE READY“) (3).

Die Studien waren ähnlich aufgebaut und hatten ähnliche Einschlusskriterien. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis, bestehend seit mindestens sechs Monaten, PASI  $\geq 12$ ,  $\geq 10$  % Körperoberfläche (KOF) von Psoriasis betroffen, und IGA-Score  $\geq 3$  auf einer 5-Punkte-Skala eingeschlossen.

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

In Studie PS0008 wurden insgesamt 478 Patienten 1:1:1 auf drei Therapiearme randomisiert: Arm 1: Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen (Q4W) für 56 Wochen, Arm 2: Bimekizumab 320 mg Q4W für 16 Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsphase von 40 Wochen mit Bimekizumab 320 mg alle 8 Wochen (Q8W), Arm 3: Adalimumab für 24 Wochen, gefolgt von Bimekizumab 320 mg Q4W.

In Studie PS0009 wurden insgesamt 567 Patienten 1:4:2 auf drei Therapiearme randomisiert: Arm 1 Placebo für 16 Wochen, gefolgt von Bimekizumab 320 mg Q4W für 32 Wochen, Arm 2: Bimekizumab 320 mg Q4W für 52 Wochen, Arm 3: Ustekinumab für 52 Wochen.

In Studie PS00013 wurden insgesamt 435 Patienten 4:1 randomisiert, zunächst auf einen Bimekizumab-Arm 320 mg Q4W und einen Placebo-Arm. Der Bimekizumab-Arm wurde nach 16 Wochen weiter in drei Unterarme 1:1:1 randomisiert: Arm 1: Bimekizumab 320 Q4W, Arm 2: Bimekizumab 320 mg Q8W und Arm 3: Placebo Q4W. Patienten, die bei Woche 20 einen Rückfall hatten wurden in einem offenen „Escape“-Arm mit Bimekizumab 320 mg Q4W weiterbehandelt.

Die koprimären Endpunkte für alle Studien waren PASI 90 Response (Patienten mit 90-prozentiger Reduktion des PASI-Scores im Vergleich zu Baseline) bei Woche 16 und IGA 0/1 Response (Patienten mit IGA: 0 = erscheinungsfreie Haut, 1 = leichte Hautsymptome) bei Woche 16. Da die koprimären Endpunkte bei Woche 16 bereits erhoben wurden, wurden die Bimekizumab-haltigen Arme in den Analysen subsummiert.

In diesen Studien zeigte Bimekizumab eine gute Wirksamkeit und für die koprimären Endpunkte statistisch signifikant bessere Ergebnisse als Ustekinumab und Adalimumab. Auch in allen präspezifizierten sekundären Endpunkten der drei Studien war Bimekizumab statistisch signifikant überlegen. Der Zusatznutzen von Bimekizumab in der Therapie der Plaque-Psoriasis wird noch in der frühen Nutzenbewertung festgestellt werden müssen.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Unter anderem folgende Nebenwirkungen traten „gelegentlich“ oder „häufiger“ auf: Infektionen (Infektionen der oberen Atemwege, orale/oropharyngeale Candidose, Tinea-Infektionen, Infektionen des Ohrs, Herpes-simplex-Infektionen, Gastroenteritis, Follikulitis), entzündliche Darmerkrankung, Kopfschmerzen, Dermatitis, Ekzem, Akne, Fatigue-Syndrom, Reaktionen an der Injektionsstelle, Neutropenie, Mukositis, Konjunktivitis.

### Nebenwirkungen im Vergleich zu Adalimumab und Ustekinumab

Eine Candidose trat bei Bimekizumab deutlich häufiger als bei Adalimumab und Ustekinumab auf (10,7 % vs. 0 % bzw. 9 % vs. 0 %) (1;2). Eine Diarrhoe (nicht weiter spezifiziert) wurde bei Bimekizumab häufiger beobachtet als bei Adalimumab (1).

### Literatur

- 1 Warren RB, Blauvelt A, Bagel J et al.: Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2021; 385: 130-141.
- 2 Reich K, Papp KA, Blauvelt A et al.: Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 487-498.
- 3 Gordon KB, Foley P, Krueger JG et al.: Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 475-486.



Tabelle 1: Studie PS0008: koprimäre Endpunkte bei Woche 16

	PASI 90 Response		IGA 0/1 Response	
	Bimekizumab (n = 319)	Adalimumab (n = 159)	Bimekizumab (n = 319)	Adalimumab (n = 159)
<b>Ansprechrate</b>				
n (%)	275 (86,2)	75 (47,2)	272 (85,3)	91 (57,2)
OR vs. Adalimumab	7,459		4,341	
95 % CI für OR	4,709–11,816		2,785–6,765	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio.				

Tabelle 2: Studie PS0009: koprimäre Endpunkte bei Woche 16

	PASI 90 Response			IGA 0/1 Response		
	Bimekizumab (n = 321)	Ustekinumab (n = 163)	Placebo (n = 83)	Bimekizumab (n = 321)	Ustekinumab (n = 163)	Placebo (n = 83)
<b>Ansprechrate</b>						
n (%)	273 (85)	81 (49,7)	4 (4,8)	270 (84,1)	87 (53,4)	4 (4,8)
OR vs. Placebo	99,869			118,762		
95 % CI für OR	34,020–293,175			36,701–384,307		
p-Wert	< 0,001			< 0,001		
OR vs. Ustekinumab	6,056			4,809		
95 % CI für OR	3,874–9,466			3,096–7,470		
p-Wert	< 0,001			< 0,001		
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio.						

Tabelle 3: Studie PS00013: koprimäre Endpunkte bei Woche 16

	PASI 90 Response		IGA 0/1 Response	
	Bimekizumab (n = 349)	Placebo (n = 86)	Bimekizumab (n = 349)	Placebo (n = 86)
<b>Ansprechrate</b>				
n (%)	317 (90,8)	1 (1,2)	323 (92,6)	1 (1,2)
OR vs. Placebo	496,318		657,255	
95 % CI für OR	82,798–2975,086		105,792–4083,333	
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio.				

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Bimekizumab verabreicht werden.
- Vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion zu untersuchen. Bimekizumab darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden. Patienten, die Bimekizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden.
- Bimekizumab wird bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen.



## Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
160 mg Injektionslösung in Fertigspritze/-pen	Woche 0, 4, 8, 12, 16, danach alle 8 Wochen: 320 mg (2 x 160 mg) s.c.	1. Behandlungsjahr: 30.716,51 € ab 2. Behandlungsjahr: 22.245,09 €

Stand Lauer-Taxe: 01.12.2021.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import;

<sup>3</sup>ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor.

## Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 15.09.2021 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

## Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsberichte (EPAR) [Bimzelx®](#), erschienen am 24. August 2021. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 14. Dezember 2021 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Vericigat (Verquvo®) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation

Verquvo® (Vericigat) ist zugelassen zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.

Herzinsuffizienz und pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) sind mit einer verminderten Synthese von vasodilatierend wirkendem Stickstoffmonoxid (NO) assoziiert. Vericigat stimuliert die lösliche Guanylatzyklase (sGC) und steigert hierdurch die Synthese von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Ein erhöhter intrazellulärer cGMP-Spiegel führt unabhängig von NO zu einer Vasodilatation der glatten Muskulatur. Vericigat soll auch die Bindungsstelle von sGC für endogenes NO sensibilisieren, dem physiologischen Aktivator von sGC. Darüber hinaus werden antiproliferative, antiinflammatorische und antifibrotische Effekte von cGMP diskutiert.

Vericigat ist der zweite zugelassene sGC-Stimulator. Riocigat wurde – mit gleichem Wirkmechanismus – 2014 zugelassen zur Behandlung der PAH.

### Markteinführung

Verquvo® (Vericigat) ist seit 15.09.2021 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt verfügbar.

### Bewertung

Die Zulassungsstudie VICTORIA untersuchte Vericigat bei Patienten mit HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction), deren letzte Dekompensation durchschnittlich etwa einen Monat zurück lag und überwiegend stationär behandelt worden war. Primärer Endpunkt der Studie war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Vericigat führte zu einer statistisch signifikanten, aber klinisch allenfalls moderaten Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo (35,5 % vs. 38,5 %), die vor allem auf einer Verringerung der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen beruhte. Die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant beeinflusst. Unter Vericigat traten häufiger symptomatische Hypotonien und Anämien auf als unter Placebo.

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Vericiguat sollte laut Studienprotokoll zusätzlich zu einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz gegeben werden. Trotz schwerer Erkrankung erhielten allerdings nur 60 % der Patienten eine vollständige Basistherapie, bestehend aus ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer bzw. ARB (Angiotensinrezeptorblocker), Betarezeptorenblocker und MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten). Eine Intensivierung der Medikation mit ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren) oder SGLT-2 (Natrium-Glukose-Cotransporter-2)-Inhibitoren erfolgte nur bei wenigen Patienten. Angaben zur Diuretikatherapie zu Studienbeginn und im Verlauf liegen nicht vor. Die Effektivität von Vericiguat als Add-on zu einer optimierten, leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie lässt sich deshalb aus den vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilen.

Subgruppenanalysen zeigten für Patienten mit sehr hohen NT-proBNP(N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide)-Ausgangswerten unter Vericiguat sogar ein numerisch höheres Risiko für kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Daher schränkt die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Zulassung von Vericiguat auf Patienten ein, die nach ihrer Dekompensation stabilisiert wurden.

Aus Sicht der AkdÄ kann aktuell keine abschließende Empfehlung für Vericiguat bei Patienten mit HFrEF und stattgehabter Dekompensation ausgesprochen werden. Im Einzelfall könnte Vericiguat eine Option bei diesen schwer erkrankten Patienten darstellen, wenn eine bestmögliche Umsetzung der Herzinsuffizienztherapie entsprechend den aktuellen Leitlinien erfolglos bleibt.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Vericiguat wurde in der Zulassungsstudie **VICTORIA** (1) bei Hochrisiko-Patienten (n = 5050) mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 45 %) untersucht. Die Patienten wurden 1:1 zu Vericiguat oder Placebo randomisiert, zusätzlich zu einer medikamentösen Begleittherapie der Herzinsuffizienz. Die Studie VICTORIA wurde doppelblind und multizentrisch durchgeführt. Die Studiendauer lag ereignisgesteuert bei knapp elf Monaten.

Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund einer Dekompensation der Herzinsuffizienz innerhalb der letzten sechs Monate hospitalisiert wurden oder innerhalb der letzten drei Monate ambulant intravenös Diuretika erhielten. Ein akutes kardiales Ereignis oder eine koronare Revaskularisation musste mindestens 60 Tage zurück liegen. Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 100 mmHg oder einer symptomatischen Hypotonie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Zudem stellte die Medikation mit langwirksamen Nitraten oder Phosphodiesterasehemmern (beispielsweise Sildenafil) ein Ausschlusskriterium dar.

Etwa ein Drittel der Patienten kam aus Osteuropa und 18 % aus Westeuropa. Das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren, 24 % der Studienteilnehmer waren Frauen. Die Patienten wiesen in der Mehrzahl prognostisch ungünstige Faktoren auf (mittlere LVEF 29 % medianer NT-proBNP-Wert 2816 pg/ml, Vorhofflimmern oder -flattern bei 53 % der Patienten). Knapp 60 % der Patienten waren bei Studienbeginn im NYHA(New York Heart Association)-Stadium II, 40 % im NYHA-Stadium III. Nur sehr wenige Patienten (n = 66; 1,3 %) mit NYHA-Stadium IV wurden in die Studie eingeschlossen. 28 % hatten einen implantierten Cardioverter-Defibrillator (ICD).

### Literatur

- 1 Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ et al.: Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883-1893.

Die letzte Dekompensation lag im Median 32 Tage zurück und war überwiegend (84 %) stationär behandelt worden. Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien war eine Randomisierung bereits 24 Stunden nach Beendigung der intravenösen Therapie möglich. Diese Zeitspanne erscheint zu kurz für eine Optimierung der oralen Diuretikatherapie. Es ist deshalb anzunehmen, dass der Volumenstatus zu Studienbeginn nicht bei allen Patienten stabilisiert war. Weder der Originalpublikation noch dem EPAR sind Angaben zur Intensität der Diuretikatherapie zu entnehmen.

Insgesamt entspricht die Begleittherapie der Herzinsuffizienz nicht dem Versorgungsstandard in Deutschland (2). In der Studie VICTORIA erhielten nur 60 % der Studienteilnehmer eine Dreifachtherapie (ACE-Hemmer bzw. ARB 73 %, Betablocker 93 % und MRA 70 %) und lediglich bei 15 % war eine Eskalation der Basistherapie mit Sacubitril/Valsartan erfolgt. SGLT2-Inhibitoren wurden kaum eingesetzt (3 % der Patienten). Die Gründe für die Nichtbehandlung sind unzureichend beschrieben; am häufigsten wurde bei allen Substanzen als Begründung die „Präferenz des Studienteilnehmers oder Arztes“ angegeben. Zudem fehlen Informationen zur Anpassung der Begleittherapie im Studienverlauf. So bleibt unklar, ob im Verlauf relevante Unterschiede in der Begleittherapie zwischen den Studienarmen auftraten.

Die Startdosis von Vericiguat lag bei 2,5 mg/Tag. Die Dosis wurde in Abständen von zwei Wochen verdoppelt, wenn der systolische Blutdruck mindestens 100 mmHg betrug. Knapp ein Drittel der Patienten erreichte die Maximaldosis von 10 mg/Tag Vericiguat. Im Studienprotokoll ist beschrieben, bei welchen Blutdruckwerten die Studienmedikation pausiert werden sollte, nicht aber, wann diese dauerhaft ausgesetzt werden musste. Die Abbruchrate der Studienmedikation war in beiden Armen gleichermaßen hoch mit je 23 % der Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie VICTORIA war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Die absolute Risikoreduktion durch Vericiguat betrug 3 %, entsprechend einer Number needed to treat von 24 (bezogen auf eine Behandlungsdauer über ein Jahr). Diese Risikoreduktion beruhte vor allem auf einer verringerten Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Kardiovaskuläre Todesfälle und Gesamtmortalität waren unter Vericiguat nicht signifikant reduziert (siehe Tabelle 1).

Post-hoc durchgeführte multivariate Analysen zeigten eine signifikante Effektmodifikation bei hohen NT-proBNP Ausgangswerten (4. Quartile NT-proBNP entsprechend NT-proBNP > 5314 pg/ml bei Studienbeginn: Hazard Ratio [HR] 1,16; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,99–1,35; p für Interaktion = 0,001). Nach Einschätzung der EMA entspricht diese Subgruppe klinisch instabilen Patienten, die eine weitere Optimierung der Herzinsuffizienztherapie, insbesondere durch Diuretika, benötigen. Die Zulassung wurde deshalb auf Patienten eingeschränkt, die „nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis [...] stabilisiert wurden“, wobei die Fachinformation darauf hinweist, dass diese Optimierung insbesondere bei Patienten mit sehr hohen NT-proBNP-Spiegeln erfolgen sollte (3). Unsicherheiten zur Effektivität bestehen auch für Patienten mit einem Alter  $\geq$  75 Jahren oder einer stark eingeschränkten Nierenfunktion, ohne dass hier allerdings ein signifikanter Interaktionstest vorliegt.

2 Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz> (letzter Zugriff: 25. November 2021). Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 3. Auflage, Version 2; AWMF-Reg-Nr.: nvl-006. Oktober 2019.

3 Bayer Vital: Fachinformation Verquvo® Filmtabletten. Stand: Juli 2021.

Tabelle 1: Effektivität von Vericiguat in der Studie VICTORIA

	Vericiguat (n = 2526)	Placebo (n = 2524)
primärer Endpunkt*	35,5 %	38,5 %
HR (95 % CI) p-Wert	0,90 (0,82–0,98) p = 0,019	
kardiovaskulärer Tod	16,4 %	17,5 %
HR (95 % CI) p-Wert	0,93 (0,81–1,06) p = 0,269	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	27,4 %	29,6 %
HR (95 % CI) p-Wert	0,90 (0,81–1,00) p = 0,048	
Gesamt mortalität	20,3 %	21,2 %
HR (95 % CI) p-Wert	0,95 (0,84–1,07) p = 0,38	

\*erstes Auftreten von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Eine symptomatische Hypotonie trat numerisch häufiger unter Vericiguat auf als unter Placebo (9,1 % vs. 7,9 %; p = 0,12). Synkopen waren in beiden Armen etwa gleich häufig (4,0 % vs. 3,5 %). Im Studienverlauf entwickelten mehr Patienten unter Vericiguat eine Anämie als unter Placebo (7,6 % vs. 5,7 %). Auch schwerwiegende Anämien waren unter Vericiguat häufiger (1,6 % vs. 0,9 %). Laut EMA ist der pathophysiologische Mechanismus gehäufte Anämien unter Vericiguat unklar. Allerdings fiel dieses Risiko bereits früher in dieser Wirkstoffklasse auf: Unter Riociguat traten im Vergleich zur Kontrolle viermal so viele Anämien auf (7,8 % vs. 1,9 %). Hier führte die EMA die gehäufte Anämie auf eine Hämodilution durch die cGMP-bedingte Vasodilatation zurück (4). Für diese Hypothese spricht, dass Blutungsereignisse unter Riociguat und Vericiguat nicht gehäuft auftraten.

4 European Medicines Agency (EMA): Adempas® – Riociguat: European Public Assessment Report (EPAR) – Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adempas-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adempas-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 25. November 2021). London, Stand: 23. Januar 2014.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Vericiguat kann eine **vorbestehende Hypotonie** verstärken. Vericiguat sollte deshalb nicht begonnen werden bei Patienten mit einer symptomatischen Hypotonie oder einem systolischen Blutdruck < 100 mmHg. Tritt eine Hypotonie unter der Behandlung mit Vericiguat auf, sollte Vericiguat pausiert werden, wenn der Patient symptomatisch ist oder der systolische Blutdruck unter 90 mmHg sinkt.
- In der Zulassungsstudie war die Einnahme von **Phosphodiesterase-Hemmern** nicht erlaubt. Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-Hemmern und Vericiguat zu einer zusätzlichen Senkung des Blutdrucks von etwa 5 mmHg. Von einer kombinierten Gabe von Phosphodiesterase-Hemmern und Vericiguat wird deshalb abgeraten.
- Patienten mit terminaler **Niereninsuffizienz** (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) waren aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen. Die Behandlung mit Vericiguat wird deshalb bei terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR 15–29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) empfiehlt sich eine vorsichtige Dosistitration, da in einer pharmakokinetischen Studie diese Patienten eine 2,2-fach erhöhte Exposition von Vericiguat aufwiesen.

## Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
2,5 mg, 5 mg, 10 mg Filmtabletten	1 x 10 mg <sup>4</sup>	1633,19 € <sup>5</sup>

Stand Lauer-Taxe: 01.12.2021.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor; <sup>4</sup>angestrebte Erhaltungsdosis; Anfangsdosis: 1 x 2,5 mg; <sup>5</sup>berechnet für 10 mg Filmtabletten.

## Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 15.09.2021 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

## Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsberichte (EPAR) [Verquvo®](#), erschienen am 27. Juli 2021. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 14. Dezember 2021 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Abrocitinib (Cibinqo®) ▼<sup>1</sup> – Analogpräparat

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Abrocitinib ist nach Baricitinib und Upadacitinib ein weiterer oraler Januskinase(JAK)-Inhibitor, der zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis (AD) bei Erwachsenen zugelassen wurde. Er hemmt selektiv die Januskinase 1 (JAK1). Es wird angenommen, dass die Hemmung von JAK1 mehrere an der Pathophysiologie der AD beteiligte Zytokine (IL-4, IL-13, IL-22, IL-31) moduliert und darauf die antientzündlichen und antipruriginösen Eigenschaften von Abrocitinib beruhen.

### Markteinführung

Abrocitinib wurde am 15.01.2022 in den deutschen Markt eingeführt.

### Bewertung

Abrocitinib zeigte in den Zulassungsstudien (B7451012,-13 und -29) für die **koprimären Endpunkte IGA 0 oder 1** und **EASI 75** jeweils **nach Woche 12** einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo in der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Relevante **Nebenwirkungen** waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Akne, Herpes simplex und Herpes zoster, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut, Abfall von Lymphozyten und Blutplättchen sowie schwere Infektionen und venöse Thromboembolien. **Kontraindikationen** sind aktive, schwerwiegende systemische Infektionen einschließlich Tuberkulose, schwere Leberfunktionsstörungen sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib kann gegenüber den JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib derzeit ebenso wenig wie gegenüber anderen systemischen Therapien (systemische Kortikosteroide, Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil) beurteilt werden. Direkte Vergleiche fehlen. In der Studie B7451029 wurden Abrocitinib und der monoklonale IgG4-Antikörper Dupilumab jeweils gegenüber Placebo verglichen. Der Vergleich weist auf eine bessere Wirksamkeit von Abrocitinib gegenüber Dupilumab hin.

IGA: Investigator's Global Assessment;  
EASI: Eczema Area and Severity Index.

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Anhand der vorliegenden Daten für Abrocitinib sehen wir keine sicheren Vorteile gegenüber den anderen systemischen Therapien der AD einschließlich der bereits in den Markt eingeführten JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib. Wir raten deshalb zu einer zurückhaltenden Verordnung.

Da in präklinischen Studien nachteilige Effekte auf die Knochenentwicklung festgestellt wurden und die Relevanz dieser Befunde für Heranwachsende unklar ist, wurde das Anwendungsgebiet von Abrocitinib bis zum Vorliegen weiterer Sicherheitsdaten auf Erwachsene ab 18 Jahren beschränkt.

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Zulassung von Abrocitinib basiert auf den Ergebnissen von drei randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Studien der Phase III mit 1618 Patientinnen und Patienten (B7451012,-13 und -29).

Studie	B7451012			B7451013		
	Abrocitinib 200 mg	Abrocitinib 100 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg	Abrocitinib 100 mg	Placebo
<b>N</b>	<b>153</b>	<b>156</b>	<b>76</b>	<b>155</b>	<b>155</b>	<b>77</b>
<b>IGA-0- oder -1-Responder Woche 12</b>	43,8 %	23,7 %	7,9 %	38,1 %	28,4 %	9,1 %
Differenz zu Placebo (%) (95 % CI)	36,0 (26,2–45,7) p < 0,0001	15,8 (6,8–24,8) p < 0,0001	–	28,7 (18,6–38,8) p < 0,0001	19,3 (9,6–29,0) p < 0,0001	–
<b>EASI-75-Responder Woche 12</b>	62,7 %	39,7 %	11,8 %	61,0 %	44,5 %	10,4 %
Differenz zu Placebo (%) (95 % CI)	51 (40,5–61,5) p < 0,0001	27,9 (17,4–38,3) p < 0,0001	–	50,5 (40,0–60,9) p < 0,0001	33,9 (23,3–44,4) p < 0,0001	–

CI: Konfidenzintervall.

Studie	B7451029*			
	Abrocitinib 200 mg pro Tag	Abrocitinib 100 mg pro Tag	Placebo	Dupilumab 300 mg alle 14 Tage
<b>N</b>	<b>226</b>	<b>238</b>	<b>129</b>	<b>242</b>
<b>IGA-0- oder -1-Responder Woche 12</b>	48,4 %	36,6 %	14,0 %	36,5 %
Differenz zu Placebo (%) (95 % CI)	34,8 (26,1–43,5) p < 0,0001	23,1 (14,7–31,4) p < 0,0001	–	22,5 (14,2–30,9) –
<b>EASI-75-Responder Woche 12</b>	70,3 %	58,7 %	11,8 %	58,1 %
Differenz zu Placebo (%) (95 % CI)	43,2 (33,7–52,7) p < 0,0001	31,9 (22,2–41,6) p < 0,0001	–	30,9 (21,2–40,6) –

\* Patientinnen und Patienten erhielten eine topische Hintergrundtherapie (z. B. topische Kortikosteroide).  
CI: Konfidenzintervall.



## Schulungsmaterial

Abrocitinib darf nur unter Verwendung von Schulungsmaterialien in den Verkehr gebracht werden. Das behördlich beauftragte und genehmigte Material dient dazu, die Wissensvermittlung zu optimieren und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu geben. Es ist verfügbar auf der Website des [BfArM](#).

## Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
50 mg, 100 mg, 200 mg Filmtabletten	1 x 100 mg <sup>4</sup>	17.245,65 €
	1 x 200 mg	21.499,34 €

Stand Lauer-Taxe: 15.03.2022.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation, Anfangsdosis; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor; <sup>4</sup>Anfangsdosis für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre.

## Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 15.01.2022 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die [AkdÄ](#) mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

## Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsberichte (EPAR) [Cibinqo®](#), erschienen am 17. Dezember 2021. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 25. März 2022 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) ist zugelassen zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Nirmatrelvir ist ein Inhibitor der 3-CL („chymotrypsin-like cysteine“)-Protease und stört hierdurch die Replikation von SARS-CoV-2. Der vor allem aus der Therapie von HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) bekannte Wirkstoff Ritonavir dient lediglich der Hemmung des CYP3A-vermittelten Abbaus von Nirmatrelvir. Durch die höheren Plasmaspiegel soll die Wirksamkeit von Nirmatrelvir verbessert werden.

### Markteinführung

Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) erhielt am 28. Januar 2022 eine bedingte Zulassung. Der Bund hat eine Million Therapiezyklen beim Anbieter reserviert und sieht ein spezielles Verfahren zur Verordnung und Belieferung vor. Bei positivem Testergebnis können Ärzte eine Verordnung für Nirmatrelvir/Ritonavir direkt an die Apotheke übermitteln. Die Apotheke bestellt anschließend Nirmatrelvir/Ritonavir beim Großhandel und gibt es schnellstmöglich zusammen mit der Gebrauchsinformation an den Patienten ab (1).

### Bewertung

Die Zulassungsstudie EPIC-HR („Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients“) (2) untersuchte Nirmatrelvir/Ritonavir bei ambulanten Patienten mit COVID-19, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten. Die Behandlung wurde innerhalb von fünf Tagen nach dem Auftreten von Symptomen begonnen. Nirmatrelvir/Ritonavir beeinflusste signifikant den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und COVID-19-bedingten Hospitalisierungen (1 % vs. 6 %, Number needed to treat (NNT) = 18).

Patienten waren von der Studie ausgeschlossen, wenn sie gegen SARS-CoV-2 geimpft waren oder eine frühere SARS-CoV-2 Infektion bekannt war. Dennoch hatte die Hälfte der Patienten bei Studienbeginn einen positiven Antikörpernachweis. Schwere Verläufe waren bei diesen Patienten selten und unterschieden sich nur geringfügig zwischen den

### Literatur

<sup>1</sup> Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Informationen zu Lagevrio® und Paxlovid®: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.htm>. Letzter Zugriff: 23. März 2022.

<sup>2</sup> Hammond J, Leister-Tebbe H; Garnder A et al., EPIC-HR Investigators: Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397-1408.

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Armen (0,2 % vs. 1,5 %; NNT = 77). Bei geimpften oder genesenen Patienten ist wegen des niedrigeren Ausgangsrisikos von einem deutlich geringeren Nutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir auszugehen.

Die Studie EPIC-HR wurde bei Patienten durchgeführt, die mit der Delta-Variante infiziert waren. Auch wenn Mutationen überwiegend das Spike-Protein und nicht die Virusproteasen betreffen, ist die Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der aktuell dominierenden Omikron-Variante unklar. Zudem führt die Omikron-Variante zu leichteren Krankheitsverläufen als die Delta-Variante (3). Durch das niedrigere Ausgangsrisiko ist bei Omikron gegenwärtig eine geringere absolute Risikoreduktion (ARR) durch Nirmatrelvir/Ritonavir zu erwarten.

In Subgruppenanalysen profitierten ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) am stärksten von Nirmatrelvir/Ritonavir (ARR 14 %; NNT 8). Allerdings sind bei diesen häufig multimorbiden Patienten zahlreiche Wechselwirkungen von Ritonavir mit der Begleitmedikation zu beachten (4;5). Zudem liegen keine klinischen Daten für Patienten mit moderater Niereninsuffizienz vor. Das Monitoring ist in der Praxis dadurch erschwert, dass die Patienten ihre Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir in häuslicher Quarantäne erhalten.

Insgesamt ist in der aktuellen Versorgungssituation aufgrund des Vorherrschens von Omikron-Varianten und des relevanten Anteils (durch asymptomatische Infektionen) Immunisierter von einer geringeren absoluten Risikoreduktion für den untersuchten Endpunkt auszugehen als in der Studie EPIC-HR. Aus Sicht der AkdÄ erweitert Nirmatrelvir/Ritonavir die Therapieoptionen bei COVID-19 insbesondere für ältere Patienten ohne bekannte Immunität durch Impfung oder Genesung, da in dieser Patientengruppe weiterhin von einem erhöhten Ausgangsrisiko auszugehen ist (siehe auch (6)). Die Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir bei immunsupprimierten Patienten oder in Kombination mit monoklonalen Antikörpern lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilen.

Die Erfahrungen mit Remdesivir, aber auch mit Neuraminidasehemmern bei Influenza, sprechen für eine schwächere Wirksamkeit antiviraler Arzneimittel bei spätem Behandlungsbeginn (z. B. später als fünf Tage nach Infektion (7)). Für Nirmatrelvir/Ritonavir liegen ausschließlich Daten zu einem Behandlungsbeginn innerhalb von fünf Tagen nach dem Auftreten erster Symptome vor. Innerhalb dieses Zeitfensters nimmt die Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir geringfügig ab. Aus Sicht der AkdÄ sollten geeignete Hochrisikopatienten vorausschauend über die Therapieoption mit Nirmatrelvir/Ritonavir aufgeklärt werden, damit diese bereits bei ersten Symptomen einen Schnelltest auf SARS-CoV-2 durchführen und ihren Arzt kontaktieren (8).

## Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Zulassung von Nirmatrelvir/Ritonavir basiert auf der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie **EPIC-HR**. Die Studienteilnehmer erhielten über fünf Tage alle zwölf Stunden jeweils 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir (1120 Patienten) oder entsprechende Placebopräparate (1126 Patienten). Eingeschlossen wurden ambulante Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion, deren Symptombeginn maximal fünf Tage zurück lag und die mindestens einen Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf aufwiesen. Als Risikofaktoren galten unter anderem ein Alter  $\geq 60$  Jahre,

3 Kahn F, Bonander C, Moghaddassi M et al.: Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities – surveillance results from southern Sweden, July 2021 to January 2022. *Euro Surveill* 2022; 27: 2200121.

4 Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut: Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir): [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen\\_Paxlovid.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen_Paxlovid.pdf). (letzter Zugriff: 23. März 2022). Erscheinungsdatum: 10. Februar 2022.

5 European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report (EAPR) Paxlovid® – Summary of product characteristics: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf) (letzter Zugriff: 23. März 2022). Stand: 28. Januar 2022.

6 Mühlbauer B, Schott G, Ludwig W-D: Zum klinischen Nutzen von Molnupiravir und Nirmatrelvir in der Behandlung nicht hospitalisierter Patienten mit COVID-19 und einem Risiko für einen schweren Verlauf. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2022: vorab online, 11. März 2022.

7 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel: Remdesivir (Veklury®). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2021; 48: 108-113.

8 Salisbury H: Are antivirals a covid-19 game changer? *BMJ* 2022; 376: o810.

Übergewicht (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, Hypertonus, Immunsuppression, onkologische Erkrankungen sowie chronische renale, pulmonale oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Männer und Frauen wurden zu gleichen Teilen eingeschlossen. Die Patienten waren median 46 Jahre alt. 30 % der Patienten kamen aus Europa und 41 % aus den USA. Die häufigsten Risikofaktoren waren Übergewicht (80 %), Nikotinkonsum (39 %), Hypertonus (33 %) und Diabetes mellitus (12 %). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (Juli bis Dezember 2021) war die Delta-Variante vorherrschend (Nachweis der Delta-Variante bei 99 % der Patienten).

Eine Studienteilnahme war nicht möglich, wenn die Patienten gegen SARS-CoV-2 geimpft oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit SARS-CoV-2 infiziert waren. Trotz dieser Ausschlusskriterien wiesen die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen positiven Antikörpertiter auf. Eine Differenzierung zwischen IgG und IgM Antikörpern erfolgte nicht. Es ist unklar, ob der Antikörpernachweis auf einer früheren, nicht diagnostizierten SARS-CoV-2-Infektion beruhte oder Ausdruck einer aktuellen Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 war. Laut aktuellem Forschungsstand findet eine Serokonversion im Mittel in der zweiten Woche nach Symptombeginn statt (Range 4–22 Tage) (9). Es ist deshalb anzunehmen, dass ein relevanter Anteil der Patienten vor Studieneinschluss unbemerkt von COVID-19 genesen war.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, die innerhalb von 28 Tagen aufgrund von COVID-19 stationär behandelt wurden oder – gleich welcher Ursache – verstarben. Insgesamt ereigneten sich 12 Todesfälle, keiner davon unter Nirmatrelvir/Ritonavir. Der kombinierte Endpunkt wurde überwiegend durch COVID-19-bedingte Hospitalisierungen beeinflusst. In den vorliegenden Unterlagen werden keine Kriterien angegeben, die – in Abgrenzung zu einer Hospitalisierung mit COVID-19 – für eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung erfüllt sein müssen. Ergänzende Angaben zur Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache wären wünschenswert gewesen.

Die mITT („modified intention-to-treat“)-Population umfasste Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation und mindestens einer Studienvisite nach Baseline. Je nach Beginn der Studienmedikation ( $\leq 3$  oder  $\leq 5$  Tage nach ersten Symptomen) und dem Erhalt von monoklonalen Antikörpern wurden verschiedene Teilgruppen der mITT-Population unterschieden. Primär wurden Patienten der mITT-Population untersucht, deren Behandlung innerhalb von drei Tagen begann und bei denen zu Studienanfang keine Therapie mit monoklonalen Antikörpern erfolgt bzw. geplant war.

Aufgrund des positiven Ergebnisses einer geplanten Zwischenauswertung wurde die Rekrutierung nach Einschluss von 2246 Patienten abgebrochen (entsprechend 75 % der ursprünglich geplanten Patientenzahl). In der finalen Auswertung erfüllten 1379 Patienten die Kriterien der primären ITT-Population. Bei diesen Patienten führte Nirmatrelvir/Ritonavir zu einer absoluten Risikoreduktion für COVID-19-bedingte Hospitalisierungen oder Tod (NNT = 18) von knapp 6 %. Eine ähnliche Effektivität bestand auch in der mITT2-Population (n = 2224). Diese umfasste sowohl Patienten mit einem späteren Behandlungsbeginn (Tag 4 oder 5 nach Symptombeginn) als auch Patienten mit zusätzlicher Antikörpertherapie.

Subgruppenanalysen stützen die Annahme, dass der Behandlungsbeginn nicht wesentlich die Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir beeinflusst ( $\leq 3$  Tage vs. > 3 Tage: ARR 5,8 %

<sup>9</sup> Arbeitsgemeinschaft zur Coronavirus-Diagnostik, Institut für Virologie der Charité und Robert Koch-Institut: Antikörpernachweise zum Nachweis stattgehabter Infektionen: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html;jsessionid=968A9476AC95DCDD266188370A8FC1CC.internet092?nn=13490888#doc13490982bodyText31](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=968A9476AC95DCDD266188370A8FC1CC.internet092?nn=13490888#doc13490982bodyText31). Letzter Zugriff: 23. März 2022.

vs. 5,2 %). Dagegen lässt sich die Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir bei zusätzlicher Gabe von monoklonalen Antikörpern nicht sicher beurteilen, da die Anzahl der Patienten gering ( $n = 139$ ) und ihre Ereignisrate niedrig war (ein Ereignis unter Nirmatrelvir/Ritonavir, zwei Ereignisse unter Placebo). Weitere Subgruppenanalysen zeigten eine weitgehend konstante relative Risikoreduktion (84–95 %) durch Nirmatrelvir/Ritonavir bei Vorliegen typischer Risikofaktoren (höheres Alter, Adipositas) bzw. protektiver Faktoren (jüngeres Alter, positive Serologie). Entsprechend dem unterschiedlichen Ausgangsrisiko schwankte die Höhe der absoluten Risikoreduktion erheblich: Während die absolute Risikoreduktion bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) 14 % betrug (NNT = 8), lag sie bei Patienten mit positiver Serologie nur wenig über 1 % (NNT = 77).

**Tabelle 1: Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir bezüglich des primären Endpunktes (COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache) in verschiedenen Teilgruppen**

	Nirmatrelvir/Ritonavir	Placebo
<b>primäre mITT<sup>a,b,c</sup></b>	697	682
Patienten mit Ereignis (%)	5 (0,7)	44 (6,5)
Behandlungsunterschied, % (95 % CI); p-Wert	-5,8 (-7,8; -3,8); $p < 0,001$	
<b>mITT2<sup>a</sup></b>	1109	1115
Patienten mit Ereignis (%)	9 (0,8)	68 (6,1)
Behandlungsunterschied, % (95 % CI); p-Wert	-5,4 (-6,9; -3,8); $p < 0,001$	
<b>mITT1<sup>a,b</sup> mit negativer Serologie</b>	487	505
Patienten mit Ereignis (%)	7 (1,4)	58 (11,5)
Behandlungsunterschied, % (95 % CI)	-10,3 (-13,3; -7,2)	
<b>mITT1<sup>a,b</sup> mit positiver Serologie</b>	540	528
Patienten mit Ereignis (%)	1 (0,2)	8 (1,5)
Behandlungsunterschied, % (95 % CI)	-1,3 (-2,5; -0,2)	

a. Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation und mindestens einer Studienvisite nach Baseline.  
b. Patienten, bei denen bei Studienbeginn keine Therapie mit monoklonalen Antikörpern erfolgt oder geplant ist.  
c. Patienten mit Beginn der Studienmedikation  $\leq 3$  Tage nach ersten Symptomen.  
CI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-treat Population.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) unter Nirmatrelvir/Ritonavir waren Störungen des Geruchs- und Geschmackssinnes (6 %) sowie Durchfall (3 %). Hypertonus und Muskelschmerzen traten selten ( $< 1$  %), aber numerisch häufiger unter Nirmatrelvir/Ritonavir auf. Alle genannten UE sind bekannte Risiken von Ritonavir.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Durch Hemmung von CYP3A beeinflusst Ritonavir die Plasmaspiegel zahlreicher Arzneimittel. Relevante Wechselwirkungen können bis zu fünf Tage nach Einnahme von Ritonavir auftreten. Vor einer Verordnung von Nirmatrelvir/Ritonavir muss die aktuelle Komedikation erfragt und auf Wechselwirkungen überprüft werden. Es sind zahlreiche, breit eingesetzte Substanzgruppen betroffen. Aufgrund ausgeprägter Interaktionen kann Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sein (4;5).

- Die Studie EPIC-HR schloss sehr wenige (< 1 %) Patienten mit Immundefizienz ein. Es ist aktuell unklar, ob die empfohlene Behandlungsdauer von fünf Tagen bei immungeschwächten Patienten das Risiko für Therapieversagen erhöht und die Entwicklung von Resistenzen fördert.
- Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz waren aus der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Eine pharmakokinetische Studie zeigte einen Anstieg von UE bei zunehmender Niereninsuffizienz. Der pharmazeutische Unternehmer empfiehlt bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion eine Halbierung der Dosis (150 mg/100 mg). Für diese Dosisanpassung liegen jedoch keine Daten aus klinischen Studien vor. Die Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir bei schwerer Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen.
- Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten zu Nutzen und Risiken von Nirmatrelvir/Ritonavir vor. Die Zwischenauswertung einer pharmakokinetischen Studie zeigte keine abweichenden Ergebnisse für Patienten mit moderater Leberinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion.

## Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten für 5 Tage [€] <sup>2,3</sup>
Filmtabletten 150 mg/100 mg	2 x 300 mg Nirmatrelvir + 2 x 100 mg Ritonavir	59,50 €

Stand Lauer-Taxe: 15.04.2022.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import;

<sup>3</sup>Pandemieartikel: Bezug von Paxlovid® direkt vom BMG über Großhandel, Kosten nicht zulasten der GKV/PKV.

## Weiterführende Informationen

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) wurde bislang noch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V vom G-BA aufgenommen.

## Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsberichte (EPAR) Paxlovid®, erschienen am 24. Februar 2022. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 26. April 2022 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Empagliflozin (Jardiance®) (Herzinsuffizienz) (frühe Nutzenbewertung)

### In Kürze

- Empagliflozin ist zugelassen zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten.
- Das IQWiG sah einen **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen.
- Nach Einschätzung der AkdÄ bestand ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen.
- Der G-BA beschloss einen **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen.

Empagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2). Bei Hyperglykämie bewirkt Empagliflozin eine verstärkte renale Glukose-Ausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung. Der Wirkmechanismus bei Herzinsuffizienz ist noch nicht abschließend geklärt. Im Vordergrund steht die mit der Glukosurie einhergehende natriuretische und diuretische Wirkung. Daneben werden auch Effekte auf den Myokardstoffwechsel, auf Ionenkanäle und Adipokine sowie auf das Entstehen einer Myokardfibrose diskutiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte die folgende Fragestellung fest und definierte dazu die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

Indikation	ZVT
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome

### Vorgelegte Evidenz

Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie **EMPEROR-Reduced** (1) vorgelegt. Die Studie schloss 3730 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter ( $\leq 40\%$ ) linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) ein. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zur einmal täglichen Gabe von Empagliflozin 10 mg oder Placebo randomisiert, zusätzlich zu einer individuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Armen 16 Monate.

### Literatur

- 1 Packer M, Anker SD, Butler J et al.: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383: 1413-1424.



75 % der Patienten befanden sich zu Studienbeginn im NYHA (New York Heart Association)-Stadium II, knapp ein Viertel im NYHA-Stadium III. Patienten im NYHA-Stadium IV machten weniger als 1 % der Studienpopulation aus. Die Hälfte der Patienten wies einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Aufgrund strenger NT-proBNP (N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide) Schwellenwerte wurden 36 % der gescreenten Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Der mediane NT-proBNP Wert lag bei etwa 1900 pg/ml.

Nahezu alle Patienten erhielten zu Studienbeginn eine Kombinationstherapie aus einem ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer bzw. ARB (Angiotensinrezeptorblocker), einem Betablocker und einem oder mehreren Diuretika. Etwa 70 % erhielten zusätzlich einen MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten). Die Gabe eines ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor) erfolgte zu Studienbeginn bei 20 % der Patienten, bei weiteren 7 % wurde während der Studie die Therapie mit einem ARNI neu begonnen. Die Begleittherapie der Herzinsuffizienz veränderte sich im Studienverlauf bei 32 % der Patienten unter Empagliflozin und bei 39 % der Patienten unter Placebo.

Der primäre Endpunkt, die Kombination aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, zeigte einen signifikanten Unterschied zugunsten von Empagliflozin (19,4 % vs. 24,7 %; relatives Risiko (RR) 0,75 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,65–0,86;  $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied beruhte fast ausschließlich auf einer Reduktion herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen (13,2 % vs. 18,3 %; RR 0,69; CI 0,59–0,81;  $p < 0,001$ ). Weder die Gesamtmortalität noch die kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Empagliflozin signifikant beeinflusst.

Der Interaktionstest für unterschiedliche Studienregionen war positiv: Bei Patienten in Europa zeigte sich nahezu kein Vorteil von Empagliflozin bezüglich herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen (14,5 % vs. 15,2 %). Gemäß weiterer Subgruppenanalysen profitierten Patienten mit NYHA II signifikant stärker von Empagliflozin als Patienten mit NYHA III/IV (RR 0,59 vs. 0,89).

Genitalinfektionen waren unter Empagliflozin signifikant gehäuft (1,7 % vs. 0,6 %). Symptome von Hypotonie und Volumenmangel (einschließlich Präsynkope/Synkope und Stürze) traten in beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf. Im Studienverlauf ereigneten sich keine Fälle von Ketoazidose. Relevant, da potenziell lebensbedrohlich, erscheint die signifikant höhere Rate an ventrikulären Tachykardien unter Empagliflozin (3,0 % vs. 2,0 %). Bei einem Vergleich mit anderen Vertretern dieser Wirkstoffklasse steht dieses Ergebnis im Widerspruch zu der Studie DAPA-HF (2), in welcher unter Dapagliflozin bei einem ähnlichen Patientenkollektiv das Risiko für ventrikuläre Tachykardien numerisch reduziert war (1,9 % vs. 2,7 %,  $p = 0,055$ ).

### Dossierbewertung des IQWiG

Das IQWiG (3) kritisiert die angewandte Vergleichstherapie in der Studie EMPEROR-Reduced und bezweifelt außerdem die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation:

- Nach Einschätzung des IQWiG wurde die ZVT nur eingeschränkt umgesetzt, da bei 65 % der Patienten im Studienverlauf keinerlei Anpassung der Herzinsuffizienztherapie erfolgte. Zudem bemängelt das IQWiG unter Bezugnahme auf die NVL Herzinsuffizienz (4) den geringen Einsatz von ARNI.

2 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.

3 IQWiG Dossierbewertung: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4933/2021-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Empagliflozin\\_D-704.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4933/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-704.pdf).

4 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3-auf-vers3.pdf>. AWMF-Reg-Nr.: nvl-006. 3. Auflage, Version 3; ÄZQ 2021



- Durch die NT-proBNP-Schwellenwerte bestand eine hohe Selektion der Studienteilnehmer. Laut IQWiG ist unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf Patienten mit Herzinsuffizienz übertragen lassen, wenn diese keine zusätzlichen prognostisch ungünstigen Risikofaktoren aufweisen.

Das IQWiG sieht deshalb lediglich einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin.

Der G-BA beauftragte das IQWiG mit einer Neubewertung des kombinierten Endpunktes „renale Morbidität“, da die Einzelkomponente „Reduktion der eGFR um  $\geq 40\%$ “ nicht zwangsläufig patientenrelevant sei. Hierfür legte der pU Daten zu einem neu operationalisierten Endpunkt „renale Morbidität“ vor, der die Komponente „relative Reduktion der eGFR um  $\geq 50\%$ “ beinhaltet. Bei hohen Ausgangswerten der eGFR in der Studie EMPEROR-Reduced (median 62 ml/min) erscheint allerdings auch diese Einzelkomponente in ihrem Schweregrad nicht vergleichbar mit den übrigen Komponenten des Endpunktes, wie beispielsweise dem Beginn einer chronischen Dialyse (5).

### Stellungnahme der AkdÄ

Aus Sicht der AkdÄ (6) wurde die Basistherapie der Herzinsuffizienz insgesamt ausreichend umgesetzt. Gewisse Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass die Gründe für die Nichtbehandlung mit einem MRA nicht beschrieben sind und keine Angaben zu den Dosierungen der Medikation vorliegen. Die Eskalation mit ARNI erscheint in Hinblick auf die hohe Anzahl gering symptomatischer Patienten (75 % der Patienten mit NYHA II) in einem Maße umgesetzt, das der deutschen Versorgungsrealität entspricht.

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Empagliflozin nicht beeinflusst. Aus Sicht der AkdÄ ist die gezeigte Reduktion herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen klinisch relevant, aber von moderatem Ausmaß. Bei gleichgerichtetem Effektschätzer ist eine separate Bewertung nach NYHA-Klasse nicht sinnvoll. In der Gesamtpopulation besteht nach Einschätzung der AkdÄ ein geringer Zusatznutzen von Empagliflozin.

Die Aussagesicherheit der Studie EMPEROR-Reduced ist eingeschränkt durch Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse (hohe Selektion durch strenge NT-proBNP-Schwellenwerte, geringe Effektivität bei europäischen Patienten in Subgruppenanalysen) und der Umsetzung der Begleittherapie (keine Angaben zu den Dosierungen, keine Begründung der Nichtbehandlung mit MRA oder ARNI). Aus Sicht der AkdÄ besteht deshalb lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

### Beschluss des G-BA

Der G-BA (7) folgt der Einschätzung des IQWiG, den Endpunkt „renale Morbidität“ auch in seiner neuen Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung heranzuziehen. Insgesamt schätzt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als gering ein. Die Aussagesicherheit wird aus Sicht des G-BA insbesondere durch die geforderten Einschlusskriterien mit stark erhöhten NT-proBNP-Werten eingeschränkt. Die Effekte für die Gesamtpopulation sind laut G-BA nicht abschließend beurteilbar, da bezüglich der Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und dem Auftreten von Vorhofflimmern nur für Patienten der NYHA-

5 IQWiG Dossierbewertung, Addendum [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5166/2022-01-06\\_Addendum-IQWiG\\_Empagliflozin\\_D-704.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5166/2022-01-06_Addendum-IQWiG_Empagliflozin_D-704.pdf).

6 Stellungnahme der AkdÄ: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Empagliflozin/Empagliflozin-IE.pdf>.

7 G-BA: Tragende Gründe: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D704\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D704_TrG.pdf).

Klasse II ein Vorteil bestand. Außerdem bleiben – trotz hinreichender Annäherung an die ZVT – aus Sicht des G-BA Unsicherheiten, inwiefern alle Optimierungsmöglichkeiten der Herzinsuffizienztherapie ausgeschöpft wurden. Der G-BA beschließt deshalb einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Empagliflozin**

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Anhaltspunkt für einen <u>nicht quantifizierbaren</u> Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen <u>geringen</u> Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen <u>geringen</u> Zusatznutzen

Dieser Artikel wurde am 2. Februar 2022 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Erenumab (Aimovig®)

### (frühe Nutzenbewertung, neue wissenschaftliche Erkenntnisse)

#### In Kürze

- Erenumab ist seit 2018 zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen (1).
- Bei Markteinführung empfahl die AkdÄ den Einsatz von Erenumab nur nach Versagen aller anderen Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe oder bei deren Unverträglichkeit, da Langzeitdaten fehlen (2).
- Bei der frühen Nutzenbewertung von Erenumab ergab sich für das IQWiG und die AkdÄ in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (IQWiG: mindestens beträchtlich) für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, gegenüber der ZVT Best Supportive Care (BSC) (Fragestellung 3). Für die Fragestellungen 2 und 3 wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) keine relevanten Daten vorgelegt (3;4).
- Der G-BA sah für Erenumab in dieser Fragestellung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen als belegt an (5;6).
- Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung von Erenumab aufgrund eines Antrages des pU wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse.
- Das IQWiG und die AkdÄ sehen anhand der neu vorgelegten Ergebnisse (Studie HERMES) (7) für Erenumab in dieser Fragestellung lediglich einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, das IQWiG stuft diesen als mindestens beträchtlich ein (8;9). Die AkdÄ weist in ihrer Stellungnahme auf methodische Verzerrungspotenziale in der Studie HERMES hin. Erenumab führt zwar zu einer erhöhten Therapieadhärenz, es wurde jedoch mit Topiramate unter den Migräneprophylaktika der Komparator mit dem höchsten Potenzial für Nebenwirkungen gewählt. Die höchste in einer Run-in-Phase ermittelte Startdosis durfte bei Zeichen der Unverträglichkeit nicht reduziert werden, der Studienabbruch wurde als Endpunktereignis gewertet. Die Behandlung im Erenumab-Arm begann mit der halben maximal zugelassenen Tagesdosierung und konnte je nach Ansprechen gesteigert werden. Für Topiramate wurde angestrebt, dass die Patienten durch das Auftitrieren – wöchentliche Erhöhung um 25 mg bis zur höchsten verträglichen Dosis – die Dosis von 100 mg erreichen. Das Auftreten von

#### Literatur

- 1 Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Injektionslösung im Fertigpen". Stand: Mai 2021.
- 2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Erenumab (Aimovig®). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2019; 46: 75-80.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stellungnahme zu Erenumab (Migräne), Nr. 717, Auftrag A18-71, Version 1.0, Stand: 30. Januar 2019: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOC/A-Z/Erenumab/Erenumab-EB.pdf>. Letzter Zugriff: 24. Januar 2022.
- 4 IQWiG-Berichte – Nr. 717: Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A18-71, Version: 1.0, Stand: 30.01.2019: [https://www.iqwig.de/download/A18-71\\_Erenumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-71_Erenumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf). Letzter Zugriff: 24. Januar 2022.
- 5 Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Erenumab; 2. Mai 2019: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf). Letzter Zugriff: 24. Januar 2022.
- 6 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Erenumab; 2. Mai 2019: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf). Letzter Zugriff: 24. Januar 2022.
- 7 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828539> (Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine (HERMES)). Letzter Zugriff: 24. Januar 2022.

Nebenwirkungen unter Topiramaten wurde als Endpunktereignis Studienabbruch gewertet. Darüber hinaus ist grundsätzlich zu bemängeln, dass vor Studieneinschluss der Patienten nicht alle Behandlungsalternativen ausgeschöpft worden waren.

- Der G-BA sieht in seinem Beschluss einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der ZVT Topiramaten. Zusammenfassend zeigen sich für den G-BA anhand der vorgelegten Daten in den Endpunktkategorien Morbidität für die Endpunkte zu „Migränetagen pro Monat“ sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile für Erenumab gegenüber Topiramaten, die im Ausmaß als beträchtlich gewertet werden. In der Kategorie der Nebenwirkungen sieht der G-BA für Erenumab gegenüber der ZVT Topiramaten beim Endpunkt Abbruch wegen UE einen statistisch signifikanten, beträchtlichen Vorteil zugunsten von Erenumab gegenüber Topiramaten (10).

Bei der aktuellen Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Erenumab aufgrund eines Antrages des pU wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Erenumab ist zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (1). Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Patientenpopulation: „Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A bestimmt (siehe Tabelle 1); der pU wählte Topiramaten.

**Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Erenumab**

Indikation	ZVT <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt <sup>b</sup>	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.  
 b. Diese Population ist lediglich eine Teilpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes und umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Für die Neubewertung legte der pU die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie HER-MES vor, in der Erenumab mit Topiramaten verglichen wird. Insgesamt wurden in der Studie 777 Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung entweder mit Erenumab (N = 389) oder mit Topiramaten (N = 388) zugeteilt. Die Patienten erhielten die höchste individuell verträgliche Dosis Erenumab (70 mg oder 140 mg alle vier Wochen über 24 Wochen) oder Topiramaten (50 mg bis 100 mg Topiramaten nach einer sechswöchigen Titrationsphase über 18 Wochen). Topiramaten sollte laut Studienprotokoll auf 100 mg aufdosiert werden. Nur wenn dies „aus Sicherheitsgründen als unmöglich eingeschätzt wurde“, konnte eine niedrigere Erhaltungsphase gewählt werden. Im Gegensatz zu dieser restriktiven Zieldosierung von Topiramaten konnte in der Studie im Erenumab-Arm bei unzureichendem Ansprechen die Dosis von 70 mg auf 140 mg gesteigert werden, eine fixe Zieldosis wurde nicht vorgegeben. Eine Reduktion der Erhaltungsdosis war in beiden

8 IQWiG-Berichte – Nr. 1161: Erenumab (Migräne) (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A21-58, Version 1.0, Stand: 28. Juli 2021: [https://www.iqwig.de/download/a21-58\\_erenumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-58_erenumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf). Letzter Zugriff 24. Januar 2022.

9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stellungnahme zu Erenumab (Migräne), (neue wissenschaftliche Erkenntnisse), Nr. 1161, Auftrag A21-58, Version 1.0, Stand: 28. Juli 2021: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Erenumab/Erenumab-NB.pdf>. Letzter Zugriff: 24. Januar 2022.

10 Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse); 21. Oktober 2021: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-669\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf). Letzter Zugriff: 24. Januar 2022.

Armen nicht gestattet. Aufgrund der zu erwartenden schlechteren Verträglichkeit von Topiramaten in einer Dosierung von 100 mg (nach der bisherigen Studienlage) beinhaltet dieses Design die Gefahr eines Bias zugunsten von Erenumab.

In der klinischen Praxis wird bei Unverträglichkeit eines Wirkstoffs in der Migräneprophylaxe auf einen anderen Wirkstoff gewechselt. In der HER-MES-Studie war nach Abbruch der Studienmedikation jedoch kein Wechsel auf eine andere Migräneprophylaxe erlaubt.

Primärer Endpunkt war der Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE). Sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität und verschiedene Morbiditätskategorien, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Therapieabbrüche wegen UE traten bei 10,6 % im Erenumab-Arm und bei 38,9 % im Topiramaten-Arm auf. Der Unterschied ist klinisch relevant. Allerdings war der Topiramaten-Arm durch das Studiendesign eindeutig benachteiligt (siehe oben). Es wird bezweifelt, ob die Abbruchrate von 38,9 % im Studienarm Topiramaten der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.

Eine Reduktion der Migränetage um  $\geq 50$  % über die letzten drei Monate sowie über den ersten Monat erreichten signifikant mehr Patienten unter Erenumab als unter Topiramaten (215 [55,4 %] vs. 121 [31,2 %] bzw. 147 [37,9 %] vs. 86 [22,2 %]; jeweils  $p < 0,001$ ). Für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigt sich für die Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte im SF-36 sowohl für den körperlichen als auch für den physischen Summenscore jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab gegenüber Topiramaten. Für die Responderanalyse zur 15-%-Skalenspannbreite (Verbesserung um  $\geq 9,4$  Punkte im SF-36 PCS bzw. Verbesserung um  $\geq 9,4$  Punkte im SF-36 MCS) zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch hinsichtlich schwerwiegender UE gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen. Spezifische Nebenwirkungen wie Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindelgefühl) sowie Übelkeit, Ermüdung und verminderter Appetit waren unter Topiramaten häufiger. Todesfälle traten in keiner Gruppe auf (7;9).

### Dossierbewertung des IQWiG

- In der Gesamtschau ergeben sich für das IQWiG mehrere positive und ein negativer Effekt. Bei den positiven Effekten gibt es für schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Hinweise auf einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab im Vergleich zu Topiramaten. Zudem zeigen sich bei den nicht schwerwiegenden/nicht schweren Nebenwirkungen in mehreren Endpunkten (u. a. Abbruch wegen UE, spezifische UE „Erkrankungen des Nervensystems“) Hinweise auf einen geringeren Schaden, mehrheitlich mit dem Ausmaß beträchtlich. Demgegenüber zeigt sich ein negativer Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich bei dem Endpunkt spezifische UE „Obstipation“. Unklar bleibt für das IQWiG, ob und inwieweit die nicht erlaubte Dosisreduktion von Topiramaten die UE und die Abbruchraten in der Studie beeinflusst hat. Neben den genannten Endpunkten ist auch bei den anderen Endpunkten unklar, wie groß der Einfluss auf die entsprechenden Effekte von Erenumab im Vergleich zur ZVT wäre, wenn die Patienten, die die Therapie abbrachen, eine Folgetherapie erhalten hätten. Aufgrund dieser Einschränkungen kann nach Auffassung des IQWiG der Zusatz-

nutzen nicht quantifiziert werden. Da jedoch nicht davon ausgegangen wird, dass die großen Effekte bei einzelnen UE (insbesondere Parästhesien) durch Dosisreduktionen massiv verringert würden, ist dieser nicht quantifizierbare Zusatznutzen mindestens beträchtlich (8).

### Stellungnahme der AkdÄ

- Prinzipiell sah die AkdÄ die vom G-BA für die Nutzenbewertung als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) definierten Wirkstoffe (siehe Tabelle 1) als adäquat an. Sie entsprechen aktuellen Therapiestandards und Leitlinien.
- Allerdings wird üblicherweise der für den Patienten geeignete Wirkstoff entsprechend den individuell erwarteten Nebenwirkungen verordnet. Eine Vergleichstherapie, die die klinische Praxis abbildet, müsste somit alle vom G-BA als ZVT vorgeschlagenen Wirkstoffe einschließen.
- In der Fachinformation von Topiramate wird explizit darauf hingewiesen, dass Patienten auch von niedrigeren Tagesdosierungen als 100 mg profitieren können (11).
- Zudem wird in der klinischen Praxis bei Unverträglichkeit eines Wirkstoffs in der Migräneprophylaxe üblicherweise auf einen anderen Wirkstoff gewechselt. In der HERMES-Studie war nach Abbruch der Studienmedikation kein Wechsel auf eine andere Migräneprophylaxe erlaubt (3;4). Die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen lag im Topiramate-Arm deutlich höher (38,9 %) als im Erenumab-Arm (10,6 %), der Abbruch unter Topiramate erfolgte vorwiegend in den ersten sechs Wochen (8). Dies führte dazu, dass im Topiramate-Arm ein höherer Anteil der Patienten in der Erhaltungsphase unbehandelt war als im Erenumab-Arm (8). Aus den dargelegten Gründen entsprach somit die ZVT nicht der „Best Clinical Practice“.
- In Bezug auf den Schaden ergab sich insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil für Erenumab. Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Erenumab zeigen sich im primären Endpunkt, den Therapieabbrüchen aufgrund von UE (siehe oben). Für die spezifischen UE wie Symptome am Nervensystem einschließlich Parästhesien, Aufmerksamkeitsstörungen und Schwindelattacken sowie Übelkeit, Ermüdung und Appetitlosigkeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Erenumab im Vergleich zu Topiramate. Sie traten unter Topiramate (65,2 %) deutlich häufiger auf als unter Erenumab (24,7 %). Dieser Unterschied ist klinisch relevant. Allerdings ist aufgrund der nicht erlaubten Dosisreduktion bei Unverträglichkeit eine Verzerrung zuungunsten von Topiramate nicht auszuschließen. Anders als vom IQWiG angenommen, sind die UE von Topiramate am Nervensystem oft dosisabhängig (12). Zudem hatte die AkdÄ in ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass durch die bei den mit Topiramate behandelten Migränepatienten häufig induzierten Parästhesien die Verblindung beeinträchtigt sein könnte. Für den Endpunkt Obstipation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erenumab.
- Insgesamt schloss sich die AkdÄ der Bewertung des IQWiG an und sah trotz der beschriebenen Unsicherheiten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die bisherige Adhärenz bei Migräneprophylaktika ist bisher gering, die meisten Patienten setzen ihre Medikation bereits in den ersten sechs Monaten ab (13;14), Therapieabbrüche sind in den meisten Fällen auf Nebenwirkungen zurückzuführen.

11 Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Topamax® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2020.

12 Food and drug administration (FDA): Highlights of prescribing information - Topamax® (Topiramate): [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/020505s063,020844s054lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020505s063,020844s054lbl.pdf) (letzter Zugriff: 24. Januar 2022). Stand: Juni 2021.

13 Dozza AL, Krymchantowski AV: Adherence to migraine treatment does not depend on the number of prescribed medications. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 171-173.

14 Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G: Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012; 12: 541-549.

Betrachtet man den Wirkmechanismus von Erenumab und zusätzlich die bisher vorliegenden klinischen Studien STRIVE (15) (erste Phase-III-Studie), ARISE (16) (zweite Phase-III-Studie) sowie LIBERTY (17) (prospektive Analyse), zeigt sich in der Gesamtschau, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Erenumab positiv auf die Therapieadhärenz auswirken könnte. Dies deutet auch trotz der oben beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse aus der Studie HER-MES an (7).

**Beschluss des G-BA**

- Für den G-BA zeigen sich in den Endpunktkategorien Morbidität für die Endpunkte „Migränetage pro Monat“ sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 24 sowohl im generischen SF-36, als auch im HIT-6 statistisch signifikante Vorteile für Erenumab gegenüber Topiramaten, die vom G-BA im Ausmaß als beträchtlich gewertet wurden. In der Kategorie der Nebenwirkungen liegen für Erenumab gegenüber der ZVT Topiramaten statistisch signifikante Vorteile zu Woche 24 vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil zugunsten von Erenumab gegenüber Topiramaten, bei der Gesamtrate der SUE sind keine Vor- oder Nachteile ableitbar.
- Der G-BA beschloss auf der Grundlage dieser Ergebnisse, dass für Erenumab gegenüber der ZVT Topiramaten ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt (10).

15 Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-2132.

16 Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al.: ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026-1037.

17 Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al.: Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280-2287.

**Tabelle 2: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Erenumab**

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
<a href="#">Hinweis</a> für einen <a href="#">nicht quantifizierbaren</a> Zusatznutzen (mindestens beträchtlich)	<a href="#">Anhaltspunkt</a> für einen <a href="#">nicht quantifizierbaren</a> Zusatznutzen	<a href="#">Anhaltspunkt</a> für einen <a href="#">beträchtlichen</a> Zusatznutzen

Dieser Artikel wurde am 8. Februar 2022 vorab online veröffentlicht.



„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Dapagliflozin (Forxiga®) (Niereninsuffizienz) (frühe Nutzenbewertung)

### In Kürze

- Dapagliflozin ist seit 2021 auch zugelassen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) bei erwachsenen Patienten.
- IQWiG und AkdÄ sehen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Erwachsenen mit **CKD ohne symptomatische chronische Herzinsuffizienz**. Der G-BA folgte dieser Einschätzung und beschloss einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen.
- Bei Erwachsenen mit **CKD und symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität** besteht nach Einschätzung des IQWiG ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, während die AkdÄ nur einen geringen Zusatznutzen sieht. Der G-BA beschloss der AkdÄ folgend einen **Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen.

Dapagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2). Bei Hyperglykämie bewirkt Dapagliflozin eine verstärkte renale Glukose-Ausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung. Der Wirkmechanismus bei CKD ist noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden die Reduktion des intraglomerulären Drucks, eine verbesserte Sauerstoffversorgung der Tubuluszellen sowie antifibrotische Effekte.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte die folgende Fragestellung fest und definierte dazu die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

Indikation	ZVT
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen

### Vorgelegte Evidenz

Der pharmazeutische Hersteller (pU) zieht für die Nutzenbewertung insbesondere die Zulassungsstudie DAPA-CKD heran. Zudem legt er eine Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten vor, welche die Studie DAPA-CKD sowie Teilpopulationen der Studien

DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 einschließt. Die Studien **DAPA-HF** (1) (n = 4744) und **DECLARE-TIMI 58** (2) (n = 17160) sind placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studien zu Dapagliflozin in der Indikation Herzinsuffizienz (DAPA-HF) bzw. Diabetes mellitus Typ 2 (DECLARE-TIMI 58) mit einer medianen Behandlungsdauer von 18 Monaten (DAPA-HF) bzw. 4,2 Jahren (DECLARE-TIMI 58). In die Studie DECLARE-TIMI 58 wurden überwiegend Patienten mit einer normalen oder leicht erniedrigten eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) eingeschlossen. Die Zuordnung zur CKD-Teilpopulation erfolgte deshalb in erster Linie über das Kriterium „UACR“ (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient): Bei 80 % der Patienten der CKD-Teilpopulation von DECLARE-TIMI 58 liegt eine Albuminurie (median 77 mg/g) ohne relevant erniedrigte eGFR vor. In der Studie DAPA-HF wurde der UACR nicht bestimmt, deshalb erfolgte die Zuordnung zur CKD-Teilpopulation allein über die verminderte eGFR. Die so identifizierten CKD-Teilpopulationen machen 41 % (DAPA-HF) bzw. 34 % (DECLARE-TIMI 58) der jeweiligen Gesamtpopulation aus.

Die für die Nutzenbewertung zentrale Studie **DAPA-CKD** (3) schloss 4304 Patienten mit CKD ein, die neben einer reduzierten eGFR (25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) auch eine Albuminurie (UACR 200–5000 mg/g) aufwiesen. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ 2 und knapp 40 % eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zur einmal täglichen Gabe von Dapagliflozin 10 mg oder Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten ACE(Angiotensin-Converting-Enzym)-Hemmer oder ARB (Angiotensinrezeptorblocker) in maximal tolerierter Dosis. Zusätzlich sah das Studienprotokoll in beiden Studienarmen eine individuell optimierte Standardtherapie der Nierenerkrankung und Komorbiditäten vor. Laut Protokoll (4) war eine Beendigung der Studie nach 681 Ereignissen des primären Endpunktes geplant. Auf Anraten des DMC (Data Monitoring Committee) wurde die Studie jedoch nach einem regulären Review vorzeitig nach 509 Ereignissen beendet. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 27 Monaten.

Dapagliflozin führte in dieser Studie zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität (4,7 % vs. 6,8 %; Hazard Ratio [HR] 0,69 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,53–0,89)), des Neuauftretens von ESRD („end-stage renal disease“, Niereninsuffizienz im Endstadium, 5,1 % vs. 7,5 %; HR 0,64 (95 % CI 0,51–0,82)) und der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (1,7 % vs. 3,3 %; HR 0,51 (95 % CI 0,34–0,76)). Subgruppenanalysen zeigten keine signifikante Beeinflussung dieser Endpunkte durch das Alter, das Vorliegen eines Typ-2-Diabetes bei Studienbeginn, die eGFR, den UACR oder den systolischen Blutdruck. Nichtschwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nur dann erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl gehörten. Zu den „UE von speziellem Interesse“ (UESI) gehörten Symptome eines Volumenmangels. Diese traten unter Dapagliflozin signifikant gehäuft auf (5,6 % vs. 3,9 %). Genitalinfektionen wurden im Studienprotokoll nicht als UESI eingestuft und deshalb nicht vollständig erhoben, obgleich sie in der Praxis häufig zum Behandlungsabbruch bei SGLT-2-Inhibitoren führen.

In der **CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF** zeigte sich unter Dapagliflozin lediglich für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ ein statistisch signifikanter Effekt. Dies erscheint klinisch von moderater Relevanz (absolute Risikoreduktion (ARR) 5,1 % über eine Behandlungsdauer von 18 Monaten). Die Gesamtmortalität wurde

## Literatur

- 1 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- 2 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
- 3 Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.
- 4 Heerspink HJL, Stefansson BV, Cher-tow GM et al.: Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 274-282.

numerisch positiv beeinflusst (HR 0,85), der kombinierte Endpunkt ESRD jedoch numerisch negativ (HR 1,64).

### Dossierbewertung des IQWiG

Das IQWiG (5) zieht die Studie DECLARE-TIMI 58 nicht zur Nutzenbewertung heran, da in der Kontrollgruppe die Gabe von SGLT-2-Inhibitoren per Studienprotokoll ausgeschlossen war und nur sehr wenige Patienten Glukagon-like-Peptid (GLP)-1-Analoga erhielten (< 5 %). Zwar gibt es auch in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF einen relevanten Anteil kardiovaskulär vorerkrankter Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, aus Sicht des IQWiG wurde hier die Vergleichstherapie jedoch ausreichend umgesetzt, da keine Evidenz für den Nutzen von SGLT-2-Inhibitoren bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vorliege.

In den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF fehlen Angaben zur Anpassung der Begleittherapie im Studienverlauf. Laut IQWiG bestehen Zweifel an einer ausreichend optimierten Therapie der Herzinsuffizienz, da nur ein geringer Anteil der Patienten Sacubitril/Valsartan erhielt. Zudem können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden: Es erfolgte keine systematische Erfassung nicht schwerwiegender UEs und in die Gesamtraten schwerwiegender UEs flossen in großem Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse ein.

Die Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der Herzinsuffizienztherapie betreffen in erster Linie die Studie DAPA-HF. Außerdem liegen nur für die Studienpopulation aus DAPA-CKD Angaben zur Albuminurie vor. Das IQWiG analysiert deshalb den Zusatznutzen separat für Patienten mit und ohne komorbide Herzinsuffizienz. Danach können die Effekte von Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht quantifiziert werden. Bei Patienten ohne Herzinsuffizienz wird ein Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen gesehen.

### Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ (6) stimmt mit dem IQWiG überein, die Studien DAPA-CKD und DAPA-HF für die Nutzenbewertung heranzuziehen und eine separate Analyse für Patienten mit und ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität vorzunehmen. Die Argumentation des IQWiG zum Ausschluss der Studie DECLARE-TIMI 58 ist aus Sicht der AkdÄ nicht schlüssig, da weder die aktuelle Fachinformation (7) noch die NVL Typ-2-Diabetes (8) die Anwendung von SGLT-2-Inhibitoren auf Patienten mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> einschränken. Es ist deshalb anzunehmen, dass durch den sehr geringen Einsatz von GLP-1-Analoga in allen drei Studien (DAPA-CKD, DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58) eine leitlinienkonforme Diabetestherapie in der Kontrollgruppe seltener erfolgte als in der Interventionsgruppe. Entscheidend für den Ausschluss der Studie DECLARE-TIMI 58 ist aus Sicht der AkdÄ die fehlende Repräsentativität der Studienpopulation. Da nur 20 % der durch den pU definierten CKD-Teilpopulation einen eGFR Ausgangswert < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufweist, erscheint eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielpopulation nicht gegeben.

Aus Sicht der AkdÄ erfolgte in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF eine ausreichende Therapie mit ACE-Hemmern bzw. ARB (Anteil der Patienten 97 % bzw. 93 %). Indirekte Hinweise auf die Güte der weiteren Begleittherapie finden sich lediglich für die Studie

5 IQWiG Dossierbewertung: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5040/2021-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dapagliflozin-713.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5040/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin-713.pdf).

6 Stellungnahme der AkdÄ: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dapagliflozin/Dapagliflozin-IE2.pdf>.

7 AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Forxiga® 10 mg Filmtabletten". Stand: August 2021.

8 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf> (letzter Zugriff: 14. März 2021). AWMF-Reg-Nr.: nvl-001. 2. Auflage, Version 1: ÄZQ 2021.

DAPA-CKD hinsichtlich der HbA<sub>1c</sub>-Werte und der Blutdruckwerte. Insgesamt scheint der HbA<sub>1c</sub>-Wert im Zielkorridor gemäß NVL Typ-2-Diabetes (8) zu liegen, auch wenn keine Aussage dazu möglich ist, inwieweit individuelle Zielwerte erreicht wurden. Der systolische Blutdruck lag bei Studienbeginn in beiden Gruppen durchschnittlich bei 137 mmHg und damit – zumindest in Hinblick auf die aktuelle KDIGO-Leitlinie (9) – nicht im Zielbereich für Patienten mit CKD. Im weiteren Studienverlauf ist der systolische Blutdruck unter Placebo konstant 3–4 mmHg höher als unter Dapagliflozin. Von einer klinisch relevanten Beeinflussung renaler und kardiovaskulärer Endpunkte durch die unterschiedliche Blutdruckeinstellung muss ausgegangen werden.

Abweichend von der IQWiG-Einschätzung ist aus Sicht der AkdÄ entscheidend, inwieweit die Basistherapie der Herzinsuffizienz in der Studie DAPA-HF umgesetzt wurde. Nahezu alle Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern/ARB, Betablockern und Diuretika, 70 % außerdem einen MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten). Bei einer insgesamt adäquat umgesetzten Basistherapie der Herzinsuffizienz besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin bei Patienten mit CKD und komorbider Herzinsuffizienz. Bei Patienten ohne komorbide Herzinsuffizienz sieht die AkdÄ wie das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### Beschluss des G-BA

Nach Einschätzung des G-BA (10) unterscheiden sich die Patienten der Studie DAPA-CKD in mehreren relevanten Punkten von der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF, insbesondere hinsichtlich ihrer Basisrisiken und ihrer Krankheitslast. Der G-BA betrachtet die beiden Patientenpopulationen daher separat.

Bei Patienten mit komorbider Herzinsuffizienz reduzierte Dapagliflozin weder die Gesamtmortalität noch die renale Morbidität, signifikant jedoch die Hospitalisierungen. Der G-BA sieht bei diesen Patienten deshalb einen geringen Zusatznutzen. Dagegen stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei Patienten mit Niereninsuffizienz ohne Herzinsuffizienz als beträchtlich ein, da Dapagliflozin signifikant die Gesamtmortalität, die renale Morbidität, die Gesamthospitalisierungen und die Häufigkeit schwerwiegender UE beeinflusste.

Aus Sicht des G-BA schränken fehlende Informationen zu Therapieoptimierungen die Aussagekraft beider Studien ein. Weitere Einschränkungen ergeben sich durch das Fehlen einer systematischen UE-Erhebung und den Ausschluss von Patienten mit einer Albuminurie mit UACR < 200 mg/g (DAPA-CKD) bzw. fehlenden Angaben zum UACR (DAPA-HF). Aufgrund dieser Unsicherheiten sieht der G-BA nur einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Tabelle 1).

9 Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE et al.: Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. Ann Intern Med 2021; 174: 1270-1281.

10 G-BA Tragende Gründe: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-713\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf).

Dieser Artikel wurde am 18. März 2022 vorab online veröffentlicht.

**Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Dapagliflozin**

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität	Anhaltspunkt für einen <u>beträchtlichen</u> Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen <u>beträchtlichen</u> Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen <u>beträchtlichen</u> Zusatznutzen
mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität	Anhaltspunkt für einen <u>nicht quantifizierbaren</u> Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen <u>geringen</u> Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen <u>geringen</u> Zusatznutzen

# Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) nach Pembrolizumab

## Kasusistik

Eine 55-jährige Frau mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom erhielt nach der Erstdiagnose im November 2018 bis Oktober 2019 eine Chemotherapie und anschließend Pembrolizumab 400 mg i.v. alle 3 Wochen. Im Januar 2020 trat einmal abendlich ein grobschlägiger Tremor auf, der sich wieder vollständig zurückbildete. Das MRT des Kopfes war unauffällig.

Ende Februar 2021 reagierte die Patientin plötzlich nicht mehr auf Ansprache. Ein tonisch-klonischer Anfall war Anlass zur Einweisung auf eine Intensivstation. Das kraniale CT zeigte Hypodensitäten im okzipitoparietalen Marklager. In der Annahme eines *posteriores reversiblen Enzephalopathie-Syndroms* (PRES) wurde nach möglichen Ursachen gesucht. Ein aktueller Bluthochdruck lag ebenso wenig vor wie ein febriler Temperaturanstieg oder Zeichen entzündlicher ZNS-Prozesse. Andere potenziell toxische Medikamente erhielt die Patientin nicht. Die Gabe des Antikonvulsivums Levetiracetam beendete die Intensivpflichtigkeit. In der Folge traten jedoch eine kortikale Blindheit und ein komplex-fokaler Status epilepticus auf. Er blieb auf 10 mg Diazepam, 2000 mg Levetiracetam und 200 mg Lacosamid refraktär, konnte dann aber mit Phenytoin i.v. durchbrochen werden. Nachfolgend klagte die Patientin über Doppelbilder und Metamorphopsien.

Sechs Tage später bestanden noch Verschwommensehen und unzureichende zeitlich und örtliche Orientiertheit mit langsamer Besserung. Ein kraniales MRT zeigte für PRES typische Ödemzonen, das EEG eine Grundrhythmusverlangsamung und frontotemporale Herde beidseitig aber keine epilepsietypischen Potentiale. Nach 13 Tagen wurde die Patientin nahezu beschwerdefrei aus dem Krankenhaus entlassen. Pembrolizumab wurde nicht erneut gegeben.

Prange, H.

## Immuncheckpoint-Inhibitoren

Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, verwendet in der Onkologie für mehr als 30 Tumorarten aufgrund indikationsübergreifender Wirkungsweise. Das Präparat zählt zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren, die an den „Programmed cell death-1“- (PD-1)-Rezeptor binden und die Interaktion mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockieren.

Die T-Zell-Reaktion gegen den Tumor wird verstärkt durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2. Andere Immuncheckpoint-Inhibitoren sind Nivolumab und Ipilimumab, unter anderem zugelassen für die Monotherapie bei inoperabel metastasierten Melanomen. Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab als Monotherapie beträgt entweder 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als intravenöse Gabe.

Als *Nebenwirkungen* bekannt sind Müdigkeit/Erschöpfung (24 %), Hautausschlag (19 %), Pruritus (18 %), Diarrhö (12 %), Übelkeit (11 %) und Arthralgie (10 %). Klinisch relevante Nebenwirkungen waren meistens immunvermittelte Zustände wie Lungen-, Darm-, Leber- und Nierenreaktionen, auch Endokrinopathien (z. B. Nebenniereninsuffizienz, Hypophysenunterfunktion, Diabetes mellitus, Hypothyreose), die nach Kortikosteroidgabe und Therapieunterbrechung reversibel sind. Als Nebenwirkungen des Nervensystems werden

Guillain-Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom, Enzephalitis und Myelitis genannt (1). PRES wurde 2016 von Hottinger (2) für Ipilimumab beschrieben.

## Diskussion

Ohne Zweifel lag bei der dargestellten Kasuistik ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) vor. Erst nach flächendeckender Einführung der Magnetresonanztomographie wurde PRES als eigene Krankheitsentität bekannt. Typische Merkmale sind Kopfschmerz, epileptische Anfälle, Sehstörungen, Verwirrtheit und gegebenenfalls weitere neurologische Normabweichungen und der typische MRT-Befund mit Ödemzonen im posterioren Marklager.

Zwischenzeitlich gibt es einige Kasuistiken über PRES nach Verabfolgung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (2-6).

Unlängst publizierten Lambea-Gil et al. (7) den Fall eines 56-jährigen Mannes, der unter einem Adenokarzinom der Lunge litt. Er erhielt Carboplatin und schließlich Pembrolizumab. Drei Monate nach der ersten Dosis kam es zu Blutdruckanstieg (180 mmHg systolisch), progredienten Sehstörungen, Desorientiertheit und einer leichten Parese (4/5) der rechten Hand. Der MRT-Befund bestätigte das PRES.

Zur Pathogenese des PRES gibt es zwei Hypothesen. Die erste geht davon aus, dass es bei Überschreiten der Grenzen der Autoregulation im Rahmen von Blutdruckanstiegen in den Hirngefäßen zur Hyperperfusion kommt mit der Folge eines vasogenen Hirnödems. Die hinteren Hirnabschnitte seien diesbezüglich besonders vulnerabel (8) wegen einer geringeren Dichte der Gefäßinnervation durch den Sympathikus.

Da aber etwa 30 % der PRES-Fälle normale oder nur leicht erhöhte Blutdruckwerte aufweisen, muss ein weiterer Prozess zur endothelialen Dysfunktion führen. Hierfür seien zirkulierende endogene Toxine (z. B. proinflammatorische Zytokine) oder Exotoxine (Chemotherapie, Immunsuppressiva) verantwortlich. Aktivierung autoimmunologischer Mechanismen wie bei PD-1-Hemmung kann im Rahmen einer immunologischen Kaskade ebenfalls zur Endothelschädigung und damit zum Hirnödem führen.

Der erstgenannte Mechanismus spielt bei hypertensiven Episoden, fluktuierenden hohen Blutdruckwerten und Nierenleiden eine Rolle. Die endotheliale Dysfunktion als zweiter Schädigungsmechanismus wird bei Präeklampsie und Eklampsie, Chemotherapie, immunsuppressiven Medikamenten, Sepsis sowie Autoimmunkrankheiten angenommen.

Der Prozess ist zumeist reversibel. Neben Klinik und MRT-Befund gibt es keine weiteren Möglichkeiten der Verifizierung eines PRES.

## Fazit

Bei Kopfschmerz, epileptischen Anfällen, Sehstörungen, Verwirrtheit und ggfs. weitere neurologische Symptomen nach Therapie mit Pembrolizumab sollte an ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom als mögliche Ursache gedacht werden.

## Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Hilmar W. Prange, Göttingen  
hilmarprange@gmx.de

## Literatur

- 1 MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: Januar 2022.
- 2 Hottinger AF: Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 806-812.
- 3 Maur M, Tomasello C, Frassoldati A et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome during ipilimumab therapy for malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: e76-78.
- 4 LaPorte J, Solh M, Ouanoumou S: Posterior reversible encephalopathy syndrome following pembrolizumab therapy for relapsed Hodgkin's Lymphoma. *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23: 71-74.
- 5 Hussein HM, Dornfeld B, Schneider DJ: Nivolumab-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurol Clin Pract* 2017; 7: 455-456.
- 6 Kim D: Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by nivolumab immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *Clin Case Rep* 2019; 7: 935-938.
- 7 Lambea-Gil A, Sancho-Saldana A, Caldu-Agud R, Garcia-Rubio S: Posterior reversible encephalopathy associated with pembrolizumab. *Neurologia* 2021; 36: 548-550.
- 8 Fischer M, Schmutzhard E: Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol* 2017; 264: 1608-1616.

Dieser Artikel wurde am 16. Mai 2022 vorab online veröffentlicht.



# Zum klinischen Nutzen von Molnupiravir und Nirmatrelvir in der Behandlung nicht hospitalisierter Patienten mit COVID-19 und einem Risiko für einen schweren Verlauf

Ärzteschaft und Öffentlichkeit werden in Fach- und Laienpresse überflutet mit positiven Nachrichten zu den beiden neuen, oral verfügbaren antiviralen Arzneimitteln, die bei symptomatischem, aber höchstens moderatem COVID-19 einen schweren Verlauf verhindern sollen. Das Bundesministerium für Gesundheit hat bereits vor der arzneimittelrechtlichen Zulassung Kontingente dieser Arzneimittel mit den Wirkstoffen Molnupiravir (Lagevrio®, Merck Sharp & Dohme, MSD) und Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®, Pfizer) bestellt. In einem patientenindividualisierten Verfahren können sie nun in Apotheken angefordert werden (1). In der wissenschaftlichen Welt rief dieses Vorpreschen Kopfschütteln hervor, da es für die Wirksamkeit außer Pressemitteilungen der Hersteller keinerlei belastbare Evidenz gab. Nun sind im Februar 2022 die Vollpublikationen der für die Zulassung relevanten klinischen Studien MOVE-OUT zu Molnupiravir (2) bzw. EPIC-HR zu Nirmatrelvir/Ritonavir (3) im New England Journal of Medicine erschienen (vgl. (4)).

## Molnupiravir

MOVE-Out war eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Molnupiravir, einem Prodrug von N4-Hydroxycytidin (NHC) (5). NHC wird als Ribonukleosid-Analogon als falscher Baustein in die virale RNA von SARS-CoV-2 eingebaut und hemmt dadurch dessen Replikation.

Insgesamt 1433 nicht hospitalisierte Teilnehmer mit milder oder moderater COVID-19-Symptomatik erhielten 1:1 randomisiert über fünf Tage Molnupiravir (vier Kapseln à 200 mg zweimal täglich) oder Placebo (2). Der Beginn der COVID-19-Symptome durfte höchstens fünf Tage zurückliegen, und es musste mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorliegen: Alter > 60 Jahre; aktive Krebserkrankung; chronische Niereninsuffizienz; chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; Adipositas mit BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; schwere kardiovaskuläre Erkrankung; Diabetes mellitus. Die Studienteilnehmer durften nicht geimpft sein gegen SARS-CoV-2. Weitere Ausschlusskriterien waren eine geplante Krankenhausaufnahme innerhalb von 48 Stunden, schwere Niereninsuffizienz (Dialyse oder GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Schwangerschaft. Unter den randomisierten Teilnehmern wurden als die drei häufigsten SARS-CoV-2-Varianten nachgewiesen: B.1.617.2 (Delta; 58,1 %), B.1.621 (My; 20,5 %) und P.1 (Gamma; 10,7 %).

Im primären kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod innerhalb von 29 Tagen zeigte sich für Molnupiravir mit 6,8 % gegenüber 9,7 % unter Placebo ein geringer Vorteil (2). Der absolute Unterschied von ca. 3 % bedeutet eine „Number Needed to Treat“ (NNT) von 34. Der Effekt war keineswegs konsistent über alle Subgruppen. Entsprechende Analysen zeigten sogar Vorteile der Placebo-Behandlung bei vorausgegangener Infektion mit SARS-CoV-2, bei geringer Viruslast und bei Diabetes mellitus.

In der Untersuchung traten unerwünschte Ereignisse (UE) bei den Teilnehmern in der Molnupiravir-Gruppe prozentual ähnlich häufig auf wie in der Placebo-Gruppe (30,4 % vs.

Mühlbauer, B.

Schott, G.

Ludwig, W.-D.

## Literatur

- 1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Informationen zu Lagevrio® und Paxlovid®: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.htm>. Letzter Zugriff: 10. März 2022.
- 2 Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al., MOVE-OUT Study Group: Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients: N Engl J Med 2022; 386: 509-520.
- 3 Hammond J, Leister-Tebbe H; Garnder A et al., EPIC-HR Investigators: Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. N Engl J Med 2022; Epub ahead of print.
- 4 Vollpublikationen der beiden Phase-II/III-Studien mit Molnupiravir bzw. Nirmatrelvir zur Behandlung nicht hospitalisierter Patienten mit COVID-19 und Risikofaktor(en) für einen schweren Verlauf. Arzneimittelbrief 2022; 56: im Druck.
- 5 Molnupiravir und PF-07321332: Was wissen wir derzeit über diese beiden neuen antiviral wirksamen Arzneimittel zur Prävention und Behandlung von COVID-19? Arzneimittelbrief 2021; 55: 96DB01.



33 %). Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter Molnupiravir gehörten Durchfall, Übelkeit und Schwindel, alle in milder oder mäßig schwerer Ausprägung (2).

Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Molnupiravir über mehr als fünf Tage ist nichts bekannt. Frauen wird empfohlen, während und für vier Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer sollten während der Behandlung mit Molnupiravir und für drei Monate danach kein Kind zeugen. Molnupiravir wird nicht für schwangere oder stillende Frauen empfohlen, sowie aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit auch nicht für Patienten unter 18 Jahren.

Diese Daten liefern aus Sicht der AkdÄ keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung von Molnupiravir zur Behandlung ungeimpfter, mäßig symptomatischer Patienten mit COVID-19 und einem Risiko für einen schweren Verlauf. Dies wird auch international so eingeschätzt. Unter der Überschrift „Molnupiravir’s authorisation was premature“ wurde aktuell im BMJ die MOVE-OUT-Studie kommentiert (6). Kritisiert wird die vorschnelle Pressemitteilung des Herstellers zur Zwischenanalyse der MOVE-Out-Studie; darin wurde eine signifikante 50-prozentige Reduktion von Hospitalisierung oder Tod durch Molnupiravir innerhalb von 29 Tagen nach SARS-CoV-2 Infektion behauptet (7). Dies führte in Großbritannien und in den USA zur bedingten bzw. Notfall-Zulassung, wofür im Vergleich zu einer regulären Zulassung schwächere Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit akzeptiert werden (6). Im BMJ-Kommentar wird das Problem der vorzeitigen Studienbeendigung („truncated trials“) adressiert, insbesondere wenn die Gründe hierfür unklar bleiben. Die in der Endauswertung von MOVE-Out publizierte, im Vergleich zur Zwischenanalyse (–6,8 %) deutlich geringere absolute Risikoreduktion im primären Endpunkt (–3 %) schlägt sich auch in der statistischen Betrachtung nieder. Mit  $p = 0,043$  war der Effekt nur grenzwertig signifikant (6). Zusammen mit dem bisher unzureichend definierten Nebenwirkungsprofil ist somit auch der klinische Nutzen von Molnupiravir nicht abschließend gesichert. Hierzu bedarf es weiterer klinischer Studien sowie „cost effectiveness“-Analysen durch „Health Technology Assessment“ (HTA)-Einrichtungen.

### Nirmatrelvir/Ritonavir

Nirmatrelvir hemmt die Virusreplikation durch Bindung an die SARS-CoV-2-3CL-Protease. Ritonavir soll diese Wirkung verstärken, indem es durch Hemmung von CYP3A4 die Metabolisierung von Nirmatrelvir hemmt. Das als Paxlovid® vertriebene Handelspräparat enthält Nirmatrelvir- und Ritonavir-Filmtabletten, die gemeinsam eingenommen werden sollen.

Nirmatrelvir/Ritonavir wurde in einer EPIC-HR genannten doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie an Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 untersucht. Sie waren fast ausschließlich mit der Delta-Variante von SARS-CoV-2 (98 %) infiziert (3). Die Studienteilnehmer waren nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft, mild bis moderat symptomatisch, nicht hospitalisiert,  $\geq 18$  Jahre (median 46 Jahre). Die Symptome der bestätigten SARS-CoV-2-Infektion durften höchstens fünf Tage vor Randomisierung aufgetreten sein, und es musste zumindest ein Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf vorliegen. Ausschlusskriterien waren u. a. eine vorausgegangene SARS-CoV-2 Infektion, eine stattgehabte oder innerhalb von 48 Stunden nach Randomisierung erwartete Hospitalisierung infolge von COVID-19, eine vorausgegangene Gabe von Rekonvaleszentenplasma sowie eine bereits erfolgte oder geplante Behandlung mit

6 Brophy JM: Molnupiravir’s authorisation was premature. *BMJ* 2022; 376: o443. Vergleiche auch: Bestimmt auch das Leid den Arzneimittelpreis? *Arzneimittelbrief* 2012; 46, 48DB01.

7 Merck & Co., Inc.: Merck and Ridgeback’s Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderate/> (letzter Zugriff: 10. März 2022). News release vom 1. Oktober 2021.

monoklonalen Antikörpern. Über fünf Tage wurden alle zwölf Stunden 300 mg Nirmatrelvir plus 100 mg Ritonavir (1120 Patienten) oder Placebo (1126 Patienten) verabreicht. Primärer Endpunkt war der Prozentsatz von Patienten, die innerhalb von 28 Tagen wegen COVID-19 hospitalisiert wurden oder starben. Zur Bestimmung der Sicherheit wurden unerwünschte Ereignisse (UE) während der Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir und bis Tag 34 danach ausgewertet.

Geplant war der Einschluss von 3000 Patienten. Nach dem positiven Ergebnis einer geplanten Zwischenanalyse wurde die Studie jedoch vorzeitig beendet. In der nun publizierten finalen Analyse zeigte sich für den primären Endpunkt eine relative Risikoreduktion von 89 % durch Nirmatrelvir/Ritonavir. Allerdings war die Ereignisrate insgesamt niedrig, sodass die absolute Risikoreduktion eher gering war (6,4 vs. 0,8 %, Differenz 5,6 %; 95 % CI 4,0–7,2). Dies spiegelt sich in einer NNT von 18 wider. Dasselbe gilt für die bis zu diesem Zeitpunkt der Auswertung aufgetretenen Todesfälle: Alle ereigneten sich in der Placebo-Gruppe, mit  $n = 9$  waren dies aber gerade einmal 0,4 % im gesamten Studienkollektiv. Die Häufigkeit behandlungsbedingter UE war ähnlich in beiden Gruppen (22,6 % vs. 23,9 %) und überwiegend gering oder mäßig ausgeprägt (Grad 1 und 2) (8). Störungen des Geruchs- und Geschmackssinnes sowie Diarrhö traten unter Nirmatrelvir/Ritonavir häufiger auf als unter Placebo. Die Viruslast an Tag 5 der Behandlung war niedriger unter Nirmatrelvir/Ritonavir (3).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirmatrelvir plus Ritonavir bei Schwangeren und stillenden Frauen sind noch unklar. Das Stillen sollte deshalb während und sieben Tage nach Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir unterbrochen werden. Da Ritonavir die Wirksamkeit kombinierter antihormoneller Kontrazeptiva gefährdet, sollten Frauen während der Behandlung und darüber hinaus während eines Menstruationszyklus andere kontrazeptive Methoden anwenden (8). Aufgrund der zahlreichen Interaktionen von Ritonavir ist die Behandlung mit Paxlovid® kontraindiziert bei gleichzeitiger Einnahme von Wirkstoffen, die durch CYP3A metabolisiert werden oder CYP3A induzieren. Dazu gehören beispielsweise Antiarrhythmika wie Amiodaron, Dronedaron und Flecainid, Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Lipidsenker wie Simvastatin, Antipsychotika wie Clozapin und Quetiapin sowie pflanzliche Arzneimittel wie Johanniskraut. Wechselwirkungen sind mit vielen weiteren Arzneimitteln beschrieben, darunter Antikoagulanzen wie Rivaroxaban und Warfarin. Darüber hinaus ist Paxlovid® kontraindiziert bei Patienten mit deutlicher Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion (8-10).

Zur realistischen Einschätzung des klinischen Stellenwertes von Nirmatrelvir/Ritonavir muss der große Unterschied zwischen relativer und absoluter Risikoreduktion sowie die genannte NNT berücksichtigt werden. Zu diesem Schluss kommt auch ein Editorial im NEJM (11), in dem zusätzlich darauf hingewiesen wird, dass Patienten mit niedrigerem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf nur einen sehr geringen Nutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir hatten und der größte absolute Nutzen bei Patienten mit dem höchsten Risiko beobachtet wurde.

## Fazit

Für die Arzneimittel Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) und Molnupiravir (Lagevrio®) ist der therapeutische Stellenwert nicht ausreichend geklärt, um einen unkritischen Einsatz

8 Nirmatrelvir and ritonavir for COVID-19. Australian Prescriber 2021; Epub ahead of print.

9 COVID-19: Wirksamkeit von Paxlovid® – einem „geboosterten“ Proteasehemmer bei nicht hospitalisierten Patienten, aber hohem Risiko für einen schweren Verlauf. Arzneimittelbrief 2022; 56: 12.

10 Fachgruppe COVRIIN am Robert-Koch-Institut: Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir): [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen\\_Paxlovid.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen_Paxlovid.pdf) (letzter Zugriff: 10. März 2022). Erscheinungsdatum: 22. Februar 2022.

11 Rubin EJ, Baden LR: The potential of intentional drug development. N Engl J Med 2022; Epub ahead of print.

bei allen zur Zielpopulation gehörenden Patienten zu rechtfertigen, zu der beispielsweise alle Patienten mit einem Alter ab 60 Jahren unabhängig von Begleiterkrankungen zählen. Die absoluten Werte der Risikoreduktion sind gering und die Nebenwirkungsprofile müssen besser definiert werden. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit der Arzneimittel bei der zurzeit dominierenden Omikron (B.1.1.529)-Variante von SARS-CoV-2 vollkommen unklar, die sowieso grundsätzlich zu deutlich weniger schweren Krankheitsverläufen, einschließlich Hospitalisierung und Tod, führt als beispielsweise die Delta-Variante (12;13). Auch zum Nutzen der Arzneimittel in der Behandlung von COVID-19 bei geimpften Patienten ist derzeit nichts bekannt (14). Weitere klinische Studien sollten insbesondere untersuchen, welche Subgruppen von Patienten von den Arzneimitteln profitieren. Die Fehler der Vergangenheit dürfen sich nicht wiederholen, wie die Verschwendung von mehr als 18 Mrd. US-\$ für Oseltamivir (Tamiflu®), einem ebenfalls antiviralen Medikament mit mehr als fraglicher klinischer Effizienz (6).

#### Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, keine Interessenkonflikte zu haben.

12 Robert Koch-Institut (RKI): Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19): [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-03-03.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-03.pdf) (letzter Zugriff: 10. März 2022). Aktualisierter Stand für Deutschland: 3. März 2022.

13 Robert Koch-Institut (RKI): Übersicht zu besorgniserregenden SARS-CoV-2-Virusvarianten (VOC): [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virusvariante.html;jsessionid=A691289FC1BCB90F467B9355A4F5E040.internet062?nn=2444038](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virusvariante.html;jsessionid=A691289FC1BCB90F467B9355A4F5E040.internet062?nn=2444038) (letzter Zugriff: 10. März 2022). Stand: 20. Januar 2022.

14 Hill AM, Etminan M, Hama R: Dear Editor Letters zu: Brophy JM: Molnupiravir's authorisation was premature. *BMJ* 2022; 376: o443. *BMJ* 2022; im Druck.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen

Dr. med. Gisela Schott, MPH, Berlin

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin  
Wolf-Dieter.Ludwig@akdae.de

Dieser Artikel wurde am 11. März 2022 vorab online veröffentlicht.

# Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Beteiligung der AkdÄ

## Hintergrund

Mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V erhielt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Auftrag, den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten. Diese sogenannte „frühe“ Nutzenbewertung verpflichtet den pharmazeutischen Unternehmer (pU) seit dem 1. Januar 2011, unmittelbar nach Markteintritt eines erstattungsfähigen Arzneimittels mit neuem Wirkstoff den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen (1). Dies gilt auch für neu zugelassene Anwendungsgebiete dieser Arzneimittel.

Bevor der G-BA einen Beschluss fasst, auf dessen Grundlage die Preisverhandlungen zwischen pU und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) stattfinden, wird ein Stellungnahmeverfahren (schriftlich und mündlich) durchgeführt. Damit wird der Preis neu zugelassener, patentgeschützter Arzneimittel nur noch im ersten Jahr vom pU frei festgesetzt. Danach gilt ein zwischen pU und GKV-SV vereinbarter Erstattungsbetrag, der sich nach dem Ausmaß des Zusatznutzens des neuen Arzneimittels richtet. Ziel des Gesetzes ist eine zweckmäßige, qualitativ hochwertige und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung in Deutschland sicherzustellen.

Über den Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung wurde in AVP 1/2016 berichtet: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/043h/>. Die unterschiedlichen Kategorien bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels nach Nutzenbewertungsverordnung sind in Tabelle 1 dargestellt.

## Literatur

1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>. Letzter Zugriff: 12. Mai 2022.

**Tabelle 1: Unterschiedliche Kategorien nach Nutzenbewertungsverordnung (1)**

Ausmaß des Zusatznutzens	Definition
erheblich	Nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte <b>große Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens, insbesondere Heilung der Erkrankung, <b>erhebliche Verlängerung</b> der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die <b>weitgehende Vermeidung</b> schwerwiegender Nebenwirkungen.
beträchtlich	Gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte <b>deutliche Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine <b>moderate Verlängerung</b> der Lebensdauer, eine spürbare Linderung der Erkrankung, eine <b>relevante Vermeidung</b> schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.
gering	Gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte <b>moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine <b>relevante Vermeidung</b> von Nebenwirkungen.
nicht quantifizierbar	Die wissenschaftliche Datenlage lässt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu.
nicht belegt	Es ist kein Zusatznutzen belegt.
geringerer Nutzen	Der Nutzen des bewerteten Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der ZVT.

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

## Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ wurde als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis vom G-BA als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V). Die AkdÄ-Stellungnahmen zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden auf der Homepage

der AkdÄ veröffentlicht (<https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/index.html>) und am Tag der mündlichen Anhörung beim G-BA über den AkdÄ-Newsletter „AkdÄ News“ an die Abonnenten versendet. Zu ausgewählten versorgungsrelevanten Wirkstoffen findet sich nach Beschlussfassung durch den G-BA eine Zusammenfassung in AVP in der Rubrik „Update - Neue Arzneimittel“: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html>.

Die AkdÄ hat sich im Zeitraum vom 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2021\* an insgesamt 195 Verfahren beteiligt. In Tabelle 2 ist die Beteiligung der AkdÄ in den Jahren 2020 und 2021 dargestellt. Weitere Informationen zur Beteiligung im Zeitraum 2011–2019 sind verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-3-4/171.pdf>.

2021 hat die AkdÄ 27 Stellungnahmen eingereicht, 2020 waren es 22 Stellungnahmen. Legt man die Gesamtzahl der Verfahren beim G-BA von 723 zugrunde, liegt die durchschnittliche jährliche Beteiligung der AkdÄ bisher bei 27 % (siehe Abbildung 1).

Bei Betrachtung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, zu denen der G-BA ein Stellungnahmeverfahren bis dato eröffnet hat, steht das Therapiegebiet der onkologischen Erkrankungen mit 40 % an erster Stelle. Die Beteiligungsraten der AkdÄ an den Stellungnahmeverfahren nach Therapiegebieten sind in Abbildung 2 dargestellt.

Empfehlungen der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens sind Bestandteil der AkdÄ-Stellungnahmeverfahren und werden in einem Fazit festgehalten. Dabei resümierte die AkdÄ bei 49 % der 195 eingereichten Stellungnahmen den Zusatznutzen als nicht belegt (siehe Abbildung 3), wohingegen der G-BA diese Kategorie bei 43 % der 692 gefassten Entscheidungen beschloss (siehe Abbildung 4). In ihrem Fazit hat die AkdÄ bei 17 % ihrer Stellungnahmen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen, der G-BA beschloss bei 19 % der Verfahren einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (siehe Abbildungen 3 und 4).

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat in den 11 Jahren seit seiner Einführung eine deutlich bessere Transparenz hinsichtlich der Ergebnisse von klinischen Studien implementiert, auf deren Basis neue Arzneimittel zugelassen wurden, und damit einen enormen Informationsgewinn bedingt, von dem alle im deutschen solidarisch finanzierten Gesundheitswesen profitieren: Patienten, Ärzte, Krankenversicherung (2).

Seit dem 1. Oktober 2020 erhalten Vertragsärzte einen Hinweis in ihrer Verordnungssoftware, wenn für ein Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt. Unter anderem sind dabei Angaben über das Anwendungsgebiet, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens und Ergebnisse der klinisch relevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) verfügbar. Ein Hyperlink ermöglicht den direkten Zugriff auf den Beschluss auf der Internetseite des G-BA. Zudem sind Recherchen möglich, für welche Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt (3).

\*Der zeitliche Rahmen eines Verfahrens der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V wurde gesetzlich auf sechs Monate pro Arzneimittel festgesetzt. Die Beteiligung der AkdÄ beginnt mit der Veröffentlichung der Bewertung und der Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und dauert drei Wochen, nach denen eine Stellungnahme eingereicht wird. In den darauffolgenden neun Wochen findet die mündliche Anhörung beim G-BA, an der die AkdÄ teilnimmt, statt und es erfolgt die Gesamtabwägung auf Grundlage der Dossierbewertung und der Stellungnahmen beim G-BA. Erst danach wird ein Beschluss des G-BA veröffentlicht. Zwischenzeitlich sind aber mehrere weitere Verfahren angelaufen, immer zum 1. und 15. eines Monats. In diesem Beitrag sind alle Verfahren berücksichtigt worden, für die die AkdÄ bis zum 22.12.2021 eine Stellungnahme eingereicht hat und zu denen der G-BA bis zum 17.02.2022 einen Beschluss veröffentlicht hat.

2 Zieschang M, Rosien U: *Arzneimittelinnovationen: Nutzen, Schaden, Profit – Bericht über die Jubiläumsveranstaltung aus Anlass des 50. Jahrgangs DER ARZNEIMITTELBRIEF*. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2017; 44: 45-49.

3 <https://www.kbv.de/html/praxisinformationen.php>. Letzter Zugriff: 12. Mai 2022.

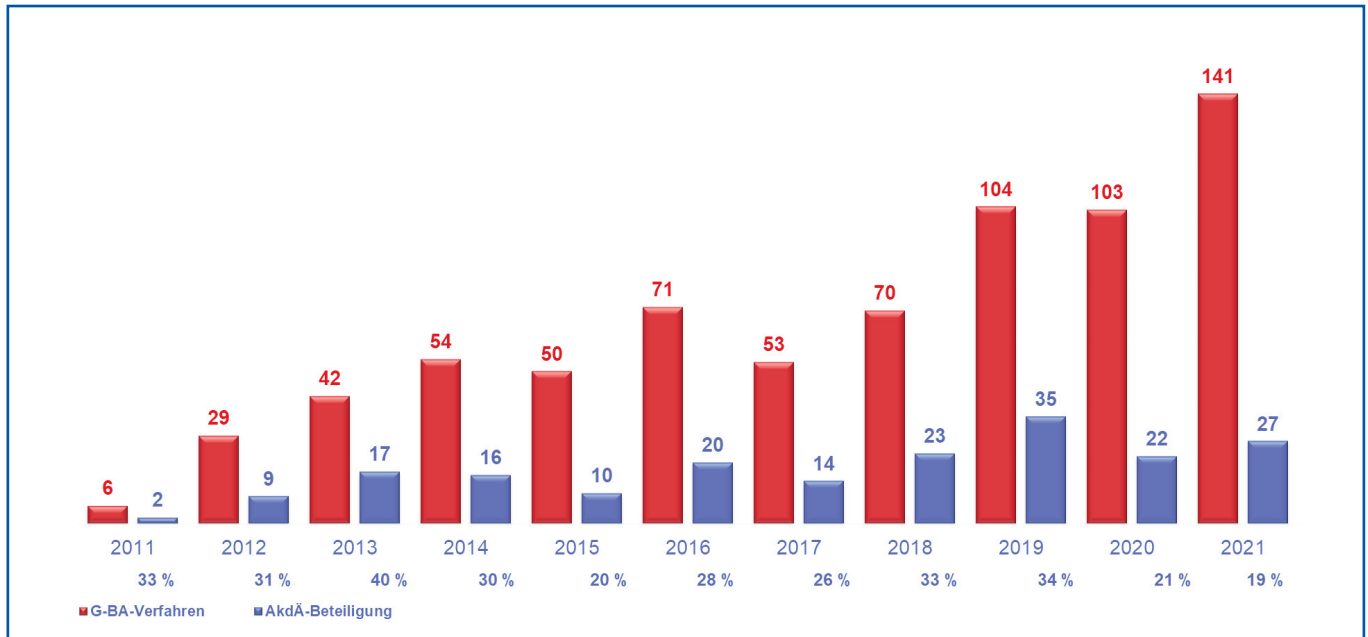


Abbildung 1: Jährliche Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung (Angaben absolut und in %; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2021)

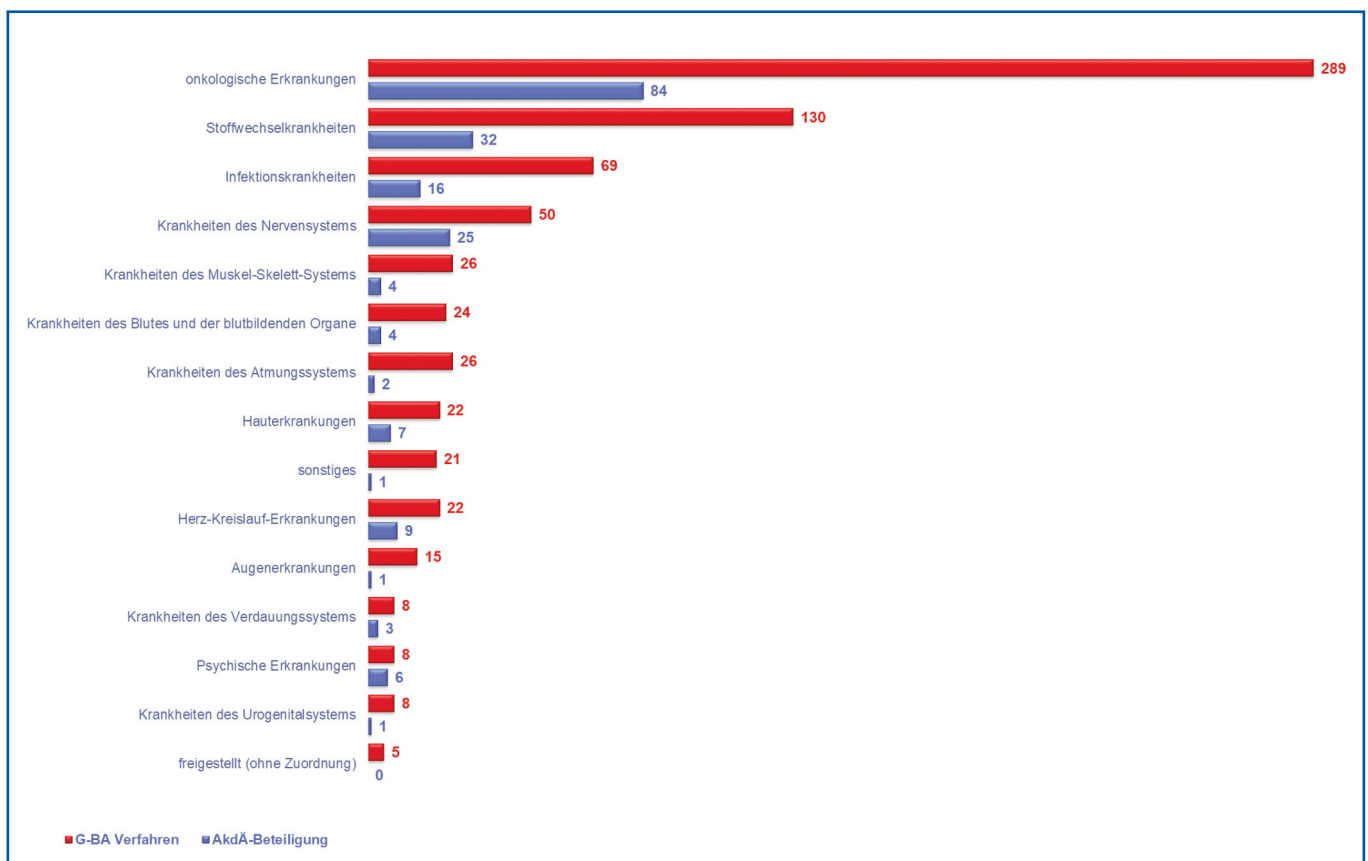


Abbildung 2: Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung nach Therapiegebieten (Angaben absolut; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2021)

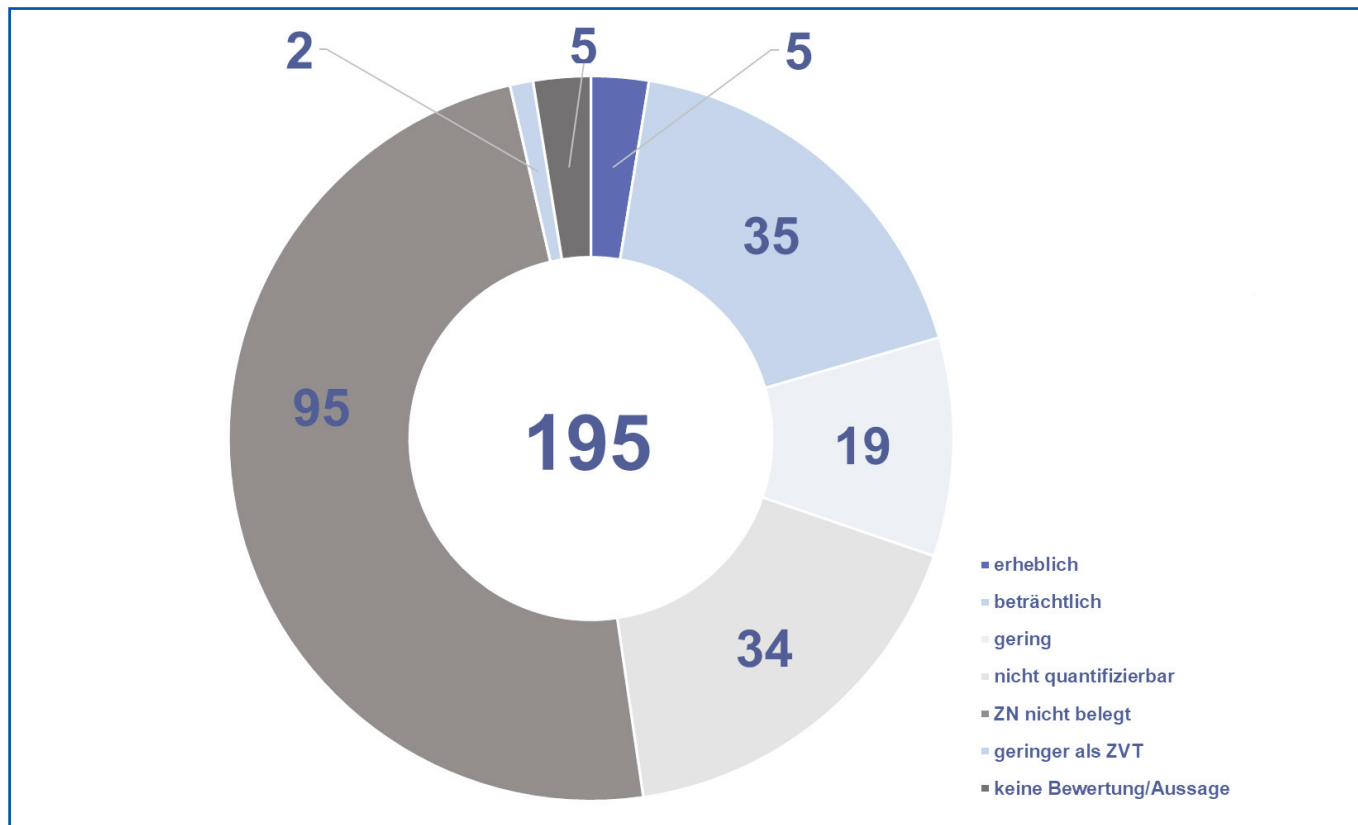


Abbildung 3: AkdÄ-Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2021; n = 195)

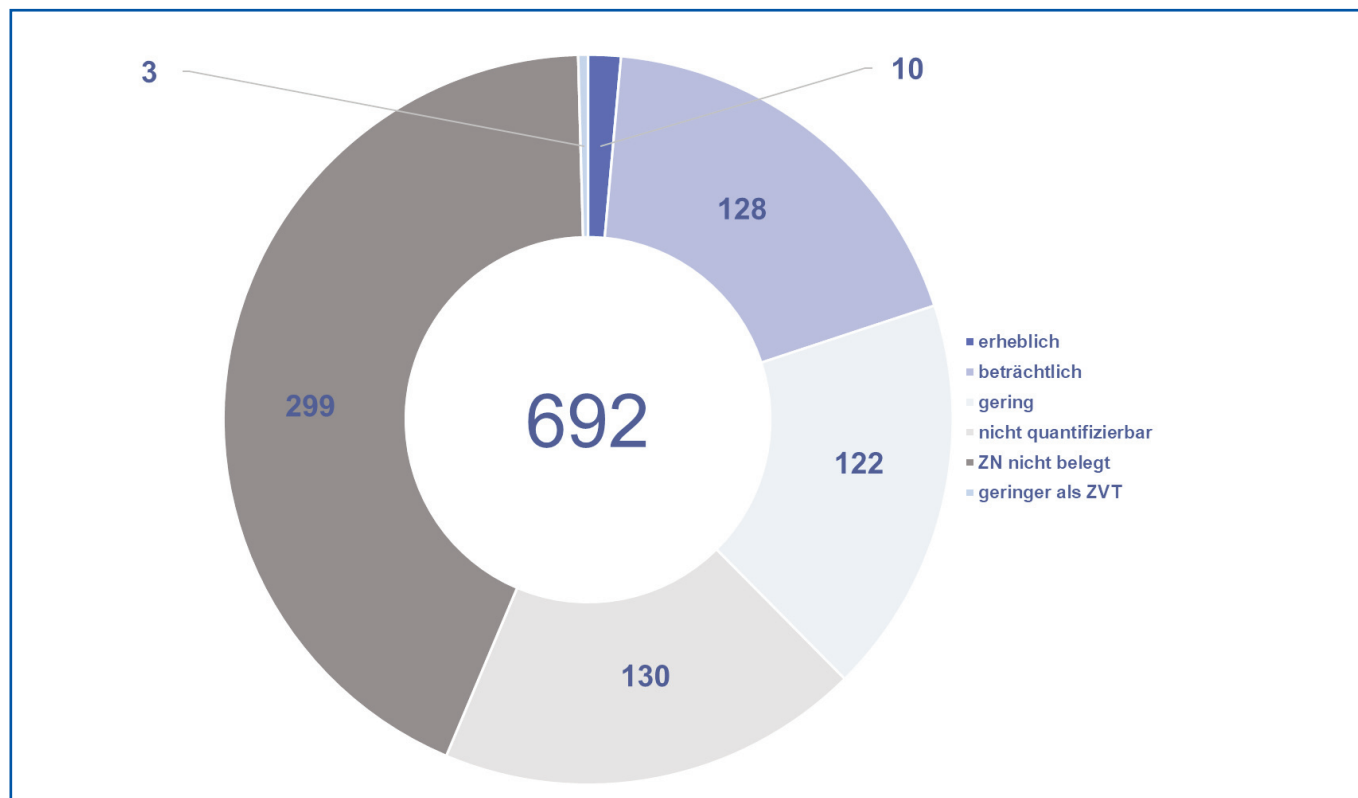


Abbildung 4: Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum der Verfahren: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2021, Veröffentlichung der Beschlüsse bis zum 17. Februar 2022; n = 692). Berücksichtigt wurden alle Verfahren, zu denen bis zum 22.12.2021 eine Stellungnahme beim G-BA eingereicht werden konnte und für die der G-BA einen Beschluss bis zum 17.02.2022 veröffentlicht hat.



## Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde u. a. eine Beratung der pU durch den G-BA zur Planung klinischer Prüfungen vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase III eingeführt. Diese erfolgt unter Beteiligung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte oder des Paul-Ehrlich-Instituts. Zu Fragen der Vergleichstherapie sollen unter Beachtung der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse des pU die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft schriftlich beteiligt werden (4).

Die AkdÄ wird daher seit 2020 vom G-BA zu Fragen der Vergleichstherapie befragt. Dabei geht es um den medizinischen Stand der jeweiligen Behandlung in einer entsprechenden Indikation bzw. um den Versorgungsstandard oder bestimmte Subpopulationen, die in der Versorgung berücksichtigt werden müssen.

4 Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 9. August 2019: [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBL&jumpTo=bgbl119s1202.pdf](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBL&jumpTo=bgbl119s1202.pdf) (letzter Zugriff: 12. Mai 2022). Bundesgesetzblatt 2019; Teil I Nr. 30: 1202-1220.

**Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2020 bis zum 31. Dezember 2021)**

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation (G-BA)
Acalabrutinib	Calquence®	–	chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinientherapie
Apalutamid	Erleada®	nAWG	metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom, Kombination mit Androgenentzugstherapie
Atezolizumab	Tecentriq®	nAWG	Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression $\geq 1\%$
		nAWG	kleinzelliges Lungenkarzinom; Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin und Etoposid
Avelumab	Bavencio®	nAWG	Nierenzellkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Axitinib
		nAWG	Urothelkarzinom, Erstlinientherapie
Baricitinib	Olumiant®	nAWG	atopische Dermatitis
Bempedoinsäure	Nilemdo®	–	primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie
Bempedoinsäure/ Ezetimib	Nustendi®	–	primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie
Cannabidiol	Epidyolex®	Neubewertung nach Fristablauf	Lennox-Gastaut-Syndrom, $\geq 2$ Jahre, Kombination mit Clobazam
Cenobamat	Ontozry®	–	Epilepsie, fokale Anfälle, nach mindestens zwei Vortherapien
Dapagliflozin	Forxiga®	nAWG	chronische Herzinsuffizienz
		nAWG	chronische Niereninsuffizienz
Daratumumab	Darzalex®	nAWG	multiples Myelom, in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, nach mindestens einer Vortherapie
Dulaglutid	Trulicity®	erneute NB (§13)*	Diabetes mellitus Typ 2
Dupilumab	Dupixent®	nAWG	atopische Dermatitis, Kinder 6–11 Jahre
Empagliflozin	Jardiance®	nAWG	chronische Herzinsuffizienz
Entrectinib	Rozlytrek®	–	solide Tumoren, neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig
Enzalutamid	Xtandi®	Neubewertung nach Fristablauf	nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, Hochrisiko
		nAWG	metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom, in Kombination mit Androgenentzugstherapie
Erenumab	Aimovig®	erneute NB (§14)**	Migräneprophylaxe
Esketamin	Spravato®	–	Depression, akute Kurzzeitbehandlung, Kombinationstherapie
		–	Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI

**Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2020 bis zum 31. Dezember 2021) (Fortsetzung 1)**

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation (G-BA)
Fidaxomicin	Difclir®	nAWG	Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche
Filgotinib	Jyseleca®	–	rheumatoide Arthritis
Ibrutinib	Imbruvica®	nAWG	chronische lymphatische Leukämie, Erstlinientherapie, Kombination mit Rituximab
Inclisiran	Leqvio®	–	primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie
Ixekizumab	Taltz®	nAWG	Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen 6 bis < 18 Jahre, Körpergewicht ≥ 25 kg
Larotrectinib	Vitrekvi®	–	solide Tumoren, neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig
Misoprostol	Angusta®	bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz	Geburtseinleitung
Naldemedin	Rizmoic®	–	Opioid-induzierte Obstipation
Nivolumab	Opdivo®	Neubewertung nach Fristablauf	Melanom, adjuvante Therapie
Onasemnogen-Abepravovec	Zolgensma®	***	spinale Muskelatrophie
		Überschreitung 50-Mio EUR Umsatzgrenze	5q-assoziierte spinale Muskelatrophie
Ozanimod	Zeposia®	–	schubförmig remittierende Multiple Sklerose
Pembrolizumab	Keytruda®	nAWG	Nierenzellkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Axitinib
		nAWG	Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Erstlinientherapie, Monotherapie
		nAWG	Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Erstlinientherapie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil-Chemotherapie
Pertuzumab/Trastuzumab	Phesgo®	–	Mammakarzinom, HER2+, metastasiert oder lokal rezidiert (inoperabel), Erstlinientherapie, Kombination mit Docetaxel
Ponesimod	Ponvory®	–	schubförmige Multiple Sklerose
Ramucirumab	Cyramza®	nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutation, Erstlinientherapie, Kombination mit Erlotinib
Ravulizumab	Ultomiris®	nAWG	atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)
Remdesivir	Veklury®	–	COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr
Romosozumab	Evenity®	–	Osteoporose, postmenopausale Frauen
Siponimod	Mayzent®	–	sekundäre progrediente Multiple Sklerose
Talazoparib	Talzenna®	–	Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2–
Teriflunomid	Aubagio®	nAWG	schubförmig remittierende Multiple Sklerose, Kinder und Jugendliche 10–17 Jahre
Venetoclax	Venclxyto®	nAWG	chronische lymphatische Leukämie, Erstlinientherapie, in Kombination mit Obinutuzumab
		nAWG	akute myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinientherapie

\* §13 Verfo des G-BA: Bewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse;  
 \*\* §14 Verfo des G-BA: Bewertung aufgrund eines Antrags des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse;  
 \*\*\* Verfahren wurde nach Einreichung der Stellungnahme der AkdÄ vom G-BA ausgesetzt.

# Ausgeprägte Gewichtszunahmen stationärer psychiatrischer Patienten unter Psychopharmaka: Daten aus dem AMSP-Projekt 2001–2016

## Zusammenfassung

Ausgeprägte Gewichtszunahmen unter Psychopharmaka sind ein bekanntes Problem in der Behandlung psychiatrischer Patienten und stellen einen Risikofaktor unter anderem für Diabetes mellitus Typ 2 und Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Für diese Arbeit wurden aus dem Pharmakovigilanzprojekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) 344 Fälle ausgeprägter Gewichtszunahmen stationärer Patienten (mehr als 10 % des Ausgangsgewichts oder das Überschreiten eines BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) ausgewertet. Die Patienten nahmen im Mittel 12,7 ± 5,5 kg innerhalb von 12 ± 15 Wochen zu. Die mittlere Zunahme des BMI betrug 4,4 ± 1,9 kg/m<sup>2</sup>. Teilweise waren die Gewichtszunahmen sehr ausgeprägt, 33 % der Patienten nahmen mehr als 20 kg zu. In nur 27 % der Fälle konnten die Patienten zur Entlassung einen Teil des zugenommenen Gewichts verlieren.

Häufig angeschuldigte Medikamente sind Antipsychotika der 2. Generation, vor allem Olanzapin, Antidepressiva und Antikonvulsiva.

In klinisch kontrollierten Studien zeigten bis zu 40 % der Patienten eine klinisch relevante Gewichtszunahme. Die Anzahl der im AMSP-Projekt dokumentierten Fälle schwerer Gewichtszunahme erscheint eher niedrig. Es ist davon auszugehen, dass viele Fälle ausgeprägter Gewichtszunahmen aufgrund der verzögerten Entwicklung sowie wechselnder therapeutischer Settings unbemerkt bleiben.

## Einführung

Übergewicht und Adipositas sind Risikofaktoren für potentiell lebenszeitverkürzende Erkrankungen wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2 (1). Aufgrund der hohen medizinischen Relevanz wurde für die englischsprachige Originalarbeit „Severe weight gain as an adverse drug reaction of psychotropics: Data from the AMSP project between 2001 and 2016“ ausgeprägte Gewichtszunahmen (AGZ) unter Psychopharmaka im Rahmen des Pharmakovigilanz Projekts „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) untersucht (2). Die wichtigsten Ergebnisse werden in dieser Zusammenfassung dargestellt.

Obwohl das Problem einer Gewichtszunahme unter Psychopharmaka vielen klinisch tätigen Psychiatern lange bewusst war, zeigten erst Übersichtsarbeiten zu Antipsychotika ab 1999 das Ausmaß dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW). Allison et al. beschrieben nach zehn Wochen Behandlung eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 4,14 kg für Olanzapin und 4,45 kg für Clozapin gegenüber einer Gewichtsabnahme von 0,74 kg in der Placebogruppe (3).

Ein umfangreiches Review aus 2014 konnte für fast alle Antipsychotika bei ausreichend langem Beobachtungszeitraum eine Gewichtszunahme belegen (4). Bis zu 40 % der mit Olanzapin behandelten Patienten und bis zu 50 % unter Clozapin zeigten in klinisch kontrollierten Studien eine als relevant eingestufte Gewichtszunahme von > 7 % des Ausgangsgewichts.

Schneider, M.

Grohmann, R.

Heinze, M.

Greiner, T.

## Literatur

- 1 Reynolds GP, McGowan OO: Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 1430-1436.
- 2 Schneider M, Pauwels P, Toto S et al.: Severe weight gain as an adverse drug reaction of psychotropics: data from the AMSP project between 2001 and 2016. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020; 36: 60-71.
- 3 Allison DB, Mentore JL, Heo M: et al.: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.
- 4 Bak M, Fransen A, Janssen J et al.: Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e94112.

In der Medikamentengruppe der Antidepressiva wurden vor allem zu Mirtazapin, Paroxetin und Trizyklika Gewichtszunahmen berichtet, während selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) vorteilhaft sein können (5). Bei Beobachtungszeiträumen > 6 Monate finden sich jedoch auch bei SSRI Hinweise auf eine Gewichtszunahme (6). Auch für Antikonvulsiva und stimmungsstabilisierende Medikamente wie Gabapentin und Valproat finden sich Fallberichte in der Literatur (7).

Es werden mehrere pathophysiologische Mechanismen der Gewichtszunahme unter Psychopharmaka diskutiert. Metabolisch zeigten sich z. B. bei gesunden Probanden unter Olanzapin nach zehn Tagen eine verminderte Insulinresistenz und erhöhte Insulinspiegel (8). Daher finden sich auch Fälle von Olanzapin-induziertem insulinpflichtigem Diabetes, die reversibel sein können (9). Auf Neurotransmitterebene werden eine 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, Histamin H<sub>1</sub>, adrenerge  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  und  $\alpha_3$ , muskarinerge M<sub>3</sub> und dopaminerge D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> Rezeptorblockade als ursächlich angesehen (10). Das breite Rezeptorbindungsprofil von Clozapin, Olanzapin und Quetiapin erklärt teilweise das erhöhte Risiko dieser Substanzen für eine Gewichtszunahme. Weitere Arbeiten diskutieren veränderte Neuropeptidlevel z. B. für Ghrelin, Leptin, Neuropeptid Y usw., genetische Polymorphismen der oben genannten Rezeptoren und ein pathologisch abweichendes Darmmikrobiom als Einflussfaktoren (1;10). Damit zusammenhängend resultiert auf der Verhaltensebene ein bewusst nur begrenzt beeinflussbares Missverhältnis der Kalorienaufnahme zum Energieverbrauch. Der Appetit kann teilweise massiv gesteigert sein und zu Essattacken führen (11). Die Nahrungspräferenz kann zu hochkalorischen oder süßen Nahrungsmitteln verschoben sein. Darüber hinaus reduziert eine Medikation mit sedierender Komponente den Kalorienverbrauch.

Präventiv sollte vor allem in der Langzeittherapie ein möglichst gewichtsneutrales Medikament gewählt werden. Gleichzeitig ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten und das Angebot einer Beratung zur Ernährung und gesunden Lebensführung von Bedeutung (12). Wenn die Patienten eine Gewichtszunahme erfahren haben, kann eine Dosisreduktion, der Wechsel des Medikaments oder die zusätzliche Gabe eines gewichtsneutralen Medikaments (z. B. Aripiprazol in der antipsychotischen Therapie) das Ausmaß abmildern.

Für diese Arbeit wurden 344 stationäre Fälle von AGZ aus den Jahren 2001 bis 2016 ausgewertet. In der Originalarbeit wurden für den gleichen Zeitraum darüber hinaus noch 142 retrospektive Fälle analysiert.

## Methoden

Das Pharmakovigilanz-Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) dokumentiert Fälle schwerer UAW in der täglichen Behandlungsroutine stationärer psychiatrischer Patienten (2;13). Hierzu werden zwei Mal im Jahr pharmako-epidemiologische Daten aller stationären Patienten in den teilnehmenden Kliniken erhoben. Es werden die verordneten Medikamente, die Tagesdosierungen und individuelle Parameter der Patienten (Alter, Geschlecht und psychiatrische Primärdiagnose) sowie der Gesamtzahl der pro Jahr und pro Krankenhaus behandelten Patienten dokumentiert. In einem zweiten Datensatz werden spezifische Informationen zu schweren UAW erhoben. Alle relevanten Informationen wie detaillierte Beschreibungen der UAW, demographische Daten, der genaue Dosisverlauf, Laborwerte, alternative Möglichkeiten und Risikofaktoren, vorherige Exposition in

5 Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR et al.: The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychother Psychosom* 2016; 85: 270-288.

6 Lee SH, Paz-Filho G, Mastrorandi C. et al.: Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Trans Psychiatry* 2016; 15: e759.

7 Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al.: Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 363-370.

8 Sacher J, Mossaheb N, Spindelegger C et al.: Effects of olanzapine and ziprasidone on glucose tolerance in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1633-1641.

9 Dabbert D, Heinze M: Reversibles metabolisches Syndrom unter Olanzapin. *Psychopharmakotherapie* 2009; 16: 32-33.

10 Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE: Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS Drugs* 2011; 25: 1035-1059.

11 Manu P, Dima L, Shulman M et al.: Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatrica Scand* 2015; 132: 97-108.

12 Fink A, Cieslak S, Rosenbach F: Nicht-pharmakologische Interventionen zur Prävention von Gewichtszunahme bei schizophrenen Patienten unter antipsychotischer Medikation. *Psychiatr Prax* 2015; 42: 359-369.

13 Greiner T, Haack B, Toto S et al.: Pharmacotherapy of psychiatric inpatients with adjustment disorder from 2000 to 2016. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020; 270: 107-117.

der Anamnese usw. werden von geschulten Psychiatern (Drug Monitors) anhand standardisierter Fragebögen erhoben und weitergeleitet. Die erhobenen Fälle werden zunächst klinikintern und im Folgenden auf regionalen und überregionalen Konferenzen diskutiert und gegebenenfalls an die Hersteller und entsprechende Aufsichtsbehörden weitergeleitet. Nach Auswertung der Fälle werden für die angeschuldigten Medikamente Wahrscheinlichkeiten für die Verursachung festgelegt: *möglich* (die UAW ist unbekannt oder die Wahrscheinlichkeit für eine Alternativerklärung ist > 50 %), *wahrscheinlich* (die UAW ist bekannt, der zeitliche Verlauf und die Dosierung entsprechen bekannten Erfahrungen und die Wahrscheinlichkeit für eine Alternativerklärung ist < 50 %) oder *sicher* (wie *wahrscheinlich* mit einem weiteren Auftreten der berichteten UAW nach Reexposition mit dem gleichen Medikament).

Anhand beider Datensätze können relative Häufigkeiten der UAWs für die angeschuldigten Medikamente und Medikamentengruppen berechnet werden.

Eine AGZ ist definiert als eine zehnpromtente Zunahme an Körpergewicht gegenüber dem Normalgewicht vor einer akuten Krankheitsphase, verursacht durch ein oder mehrere psychotrope Medikamente mit der Wahrscheinlichkeit *wahrscheinlich* oder *sicher*. Fälle von AGZ, welche die vor einer stationären Behandlung stattgefundenen Gewichtsabnahmen kompensierten, wurden nicht berücksichtigt. Mit einbezogen wurden Fälle, in denen der Body Mass Index (BMI) den für eine Risikostratifikation wichtigen Wert von 30 kg/m<sup>2</sup> überschritt.

Psychopharmaka wurden wie folgt eingeteilt: Antipsychotika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Tranquilizer und Lithium. Die Fälle wurden mit ihrer absoluten Anzahl und dem prozentualen Anteil an allen Fällen von AGZ dargestellt und mit der Verschreibungshäufigkeit der angeschuldigten Medikation an allen stationären Patienten verglichen. Statistische Vergleiche von Mittelwerten wurden anhand des Chi-Quadrat- und des Student's-t-Tests durchgeführt.

Retrospektive Fälle, bei denen eine AGZ unter Psychopharmaka vor einer stationären Aufnahme dokumentiert wurde, wurden in der Originalarbeit gesondert ausgewertet.

Psychiatrische Diagnosen wurden gemäß der International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10) vergeben. Die Übermittlung und Auswertung der erhobenen Daten erfolgten gemäß aktuellen Datenschutzbestimmungen anonymisiert.

## Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten und die psychiatrischen Hauptdiagnosen der Studienpopulation aus 344 stationären Patienten. Männliche und weibliche Patienten mit AGZ waren gleichermaßen betroffen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen war höher (39,1 ± 13,6 Jahre vs. 31,0 ± 11,3 Jahre; p < 0,01). Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Altersverteilung. 47,7 % der Patienten mit AGZ waren 15–30 Jahre alt, während der Anteil dieser Altersgruppe an allen überwachten Patienten 17,6 % ausmachte. Die häufigsten Diagnosen waren Erkrankungen des schizophrenen Spektrums F20–29 und depressive Störungen F31.3–F38.8. Die erstgenannten Diagnosen zeigten einen signifikant höheren Anteil an den AGZ: 53,5 % gegenüber 32,3 % in allen überwachten Patienten.

Zur Aufnahme waren 63 % der Patienten mit AGZ im Bereich eines normwertigen BMI (18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>), 26 % waren übergewichtig (25,0 – 30,0 kg/m<sup>2</sup>), 8 % waren adipös (BMI

Tabelle 1: Demographische Daten und Hauptdiagnosen der stationären Patienten mit ausgeprägter Gewichtszunahme

	Überwachte Patienten mit Psychopharmaka n (% von 340.099)	Fälle mit ausgeprägter Gewichtszunahme n (% von 344)	$\chi^2$ p
<b>Geschlecht</b>			
Männer	162.325 (44,8)	145 (42,2)	0,94
Frauen	200.308 (55,2)	199 (57,9)	0,332
<b>Alter</b>			
15 bis 30 Jahre	59.895 (17,6)	164 (47,7)	238,5
31 bis 60 Jahre	189.463 (55,7)	161 (46,8)	< 0,01
61 bis 90 Jahre	90.741 (26,7)	19 (5,5)	
<b>ICD-10-Diagnose</b>			
Schizophrenie (F20 - F29)	109.874 (32,3)	184 (53,5)	99,0
Depression (F31.3 - 38.8)	121.763 (35,8)	102 (29,7)	< 0,01
„Neurosen“ und Persönlichkeitsstörungen (F40-48 + F60-62)	37.231 (10,9)	25 (7,3)	
Manie (F30 + F31.0-F31.2)	9.517 (2,8)	14 (4,1)	
Organische psychische Störungen (F00-09 + F70-F79)	39.204 (11,5)	12 (3,5)	
Sucht (F10-F19)	18.067 (5,3)	6 (1,7)	
Andere (F90-98)	4.443 (1,3)	1 (0,3)	

> 30,0 kg/m<sup>2</sup>) und 3 % waren untergewichtig (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>). Zur Entlassung waren noch 21 % im Normalbereich, 47 % übergewichtig und 32 % adipös. Fälle von Untergewicht gab es nicht mehr.

Durchschnittlich erhöhte sich der BMI während des stationären Aufenthalts um 4,4 ± 1,9 kg/m<sup>2</sup>, ein Geschlechtsunterschied zeigte sich nicht (Tabelle 2). Im durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 12 ± 15 Wochen (1 bis 72 Wochen) zeigte sich somit eine Zunahme des BMI von 0,6 ± 0,4 kg/m<sup>2</sup> je Woche und eine Gewichtszunahme von 1,7 ± 1,1 kg je Woche. Insgesamt nahmen die Patienten über den stationären Aufenthalt 12,7 ± 5,5 kg zu.

In einigen Fällen zeigten sich besonders schwere Verläufe. Eine depressive Patientin nahm innerhalb von sechs Monaten 50 kg zu, nachdem Olanzapin 5 mg/d zusätzlich zu Imipramin 75 mg/d verordnet wurde. Eine weitere depressive Patientin nahm unter Mirtazapin 30 mg/d und Quetiapin 50–100 mg/d in 11 Monaten 22 kg bis zu einem BMI von 32,2 kg/m<sup>2</sup> zu. Insgesamt nahmen 10 % der Fälle (n = 35) von AGZ mehr als 20 kg zu.

Das Histogramm in Abbildung 1 zeigt die Verteilung der relativen Gewichtszunahme. 66 % der Patienten nahmen zwischen 10 und 20 % ihres Ausgangsgewichts zu, 33 % nahmen mehr als 20 % zu.

Patienten mit einem Start-BMI von < 25 kg/m<sup>2</sup> hatten eine größere relative Gewichtszunahme (21 ± 10 %; n = 189) als Patienten mit einem Start-BMI von 25–30 kg/m<sup>2</sup> (15 ± 5 %; n = 75) oder > 30 kg/m<sup>2</sup> (14 ± 5 %; n = 24). Heißhungerattacken und vermehrter Appetit wurden in 15 bzw. 9 % der Fälle berichtet.

Überwiegend wurde nur ein Medikament angeschuldigt, eine AGZ verursacht zu haben (65,4 %). Zwei oder mehr Medikamente wurden in 28,2 % bzw. 6,4 % der Fälle angeschuldigt. Am häufigsten wurden Antipsychotika angeschuldigt (89,2 %), gefolgt von Antidepressiva (21,2 %), Antikonvulsiva (12,5 %) und Lithium (4,1 %) (Tabelle 3).

Tabelle 2: Gewichtszunahmedaten stationärer Psychatriepatienten. BMI = Body Mass Index. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung [Spannbreite] (Anzahl)

	Alle Patienten mit ausgeprägter Gewichtszunahme (n = 344)	Frauen (n = 198)	Männer (n = 146)
Gewicht <sub>START</sub>	71,3±14,9 kg [44,0 – 155,0 kg] (340)	66,2±14,0 kg [44,0 – 146,0 kg] (194)	78,1±13,3 kg [56,4 - 155,0 kg] (146)
Gewicht <sub>ENDE</sub>	84,1±16,6 kg [54,3 – 167,0 kg] (340)	78,2±15,7 kg [54,3 – 160,0 kg] (194)	91,9±14,4 kg [67,8 – 167,0 kg] (146)
Absolute Gewichtszunahme	12,7±5,5 kg [4,5 – 50,0 kg] (341)	11,9±5,6 kg [4,7 – 50,0 kg] (195)	13,8±5,2 kg [4,5 – 36,8 kg] (146)
Relative Gewichtszunahme	18±9 % (5 – 81 %) (340)	18±9 % [5 – 48 %] (194)	19±9 % [7 – 81 %] (146)
BMI <sub>START</sub>	24,4±4,6 kg/m <sup>2</sup> [15,6 – 52,9 kg/m <sup>2</sup> ] (288)	24,3±4,9 kg/m <sup>2</sup> [15,6 – 46,8 kg/m <sup>2</sup> ] (164)	24,5±4,2 kg/m <sup>2</sup> [17,8 – 52,9 kg/m <sup>2</sup> ] (124)
BMI <sub>ENDE</sub>	28,8±5,0 kg/m <sup>2</sup> [19,7 – 57,0 kg/m <sup>2</sup> ] (288)	28,8±5,5 kg/m <sup>2</sup> [19,7 – 57,0 kg/m <sup>2</sup> ] (164)	28,8±4,3 kg/m <sup>2</sup> [20,8 – 57,0 kg/m <sup>2</sup> ] (124)
BMI-Zunahme	4,4±1,9 kg/m <sup>2</sup> [1,6±17,7 kg/m <sup>2</sup> ] (288)	4,5±2,1 kg/m <sup>2</sup> [1,9 – 17,7 kg/m <sup>2</sup> ] (169)	4,3±1,6 kg/m <sup>2</sup> [1,6 – 10,6 kg/m <sup>2</sup> ] (124)
Beobachtungszeitraum	12±11 weeks [1 – 72 weeks] (341)	11,5±10,7 weeks [2 – 72 weeks] (195)	11,8±10,8 weeks [1 – 64 weeks] (146)
Zunahme/Woche	1,7±1,1 kg [0,3 – 8,3] (341)	1,5±0,9 kg [0,3 – 4,7] (195)	1,8±1,3 kg [0,3 – 8,3] (146)
BMI-Zunahme/Woche	0,6±0,4 kg/m <sup>2</sup> [0,1 – 2,5 kg/m <sup>2</sup> ] (288)	0,5±0,3 kg/m <sup>2</sup> [0,1 – 1,6 kg/m <sup>2</sup> ] (164)	0,6±0,4 kg/m <sup>2</sup> [0,1 – 2,5] (124)
n Heißhunger berichtet	53 (15,%)	29 (14,6 %)	24 (16,6 %)
n verstärkter Appetit berichtet	30 (9,%)	18 (9,0 %)	12 (8,3 %)

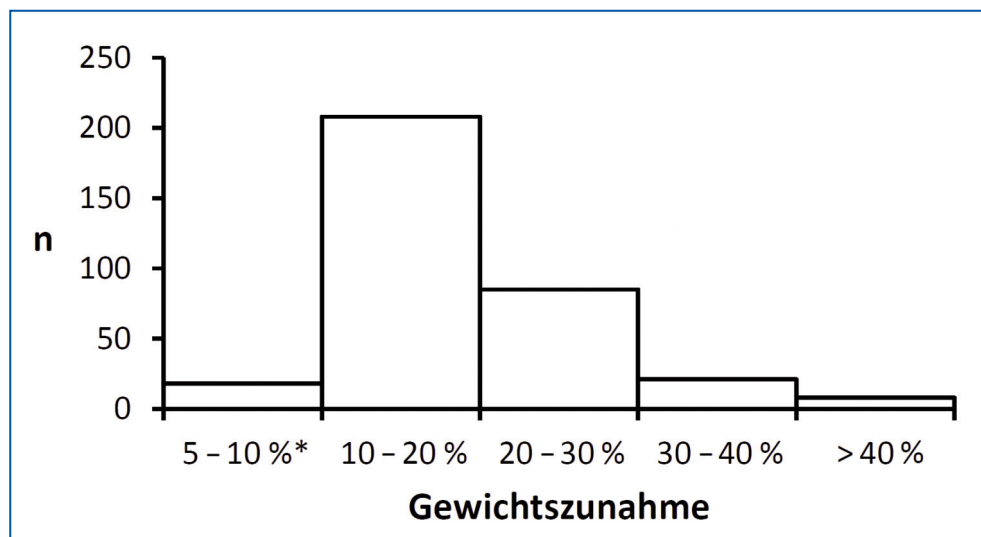


Abbildung 1: Relative Gewichtszunahme stationärer Psychatriepatienten mit ausgeprägter Gewichtszunahme (n = 344)

\*In diesen Fällen wurde ein BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> erreicht ohne eine Gewichtszunahme von ≥ 10 %.

Innerhalb der Antipsychotika wurden vor allem Antipsychotika der 2. Generation angeschuldigt (94 %). Vor allem Olanzapin zeigte sich mit 54,7 % der Fälle AGZ signifikant überrepräsentiert gegenüber der Verschreibungshäufigkeit von 13,5 % bei allen überwachten Patienten. Tabelle 4 listet alle angeschuldigten Medikamente mit einer Fallzahl > 2 Fälle und einer Verschreibungshäufigkeit von > 3000 überwachten Patienten auf.



Tabelle 3: Angeschuldigte Psychopharmakagruppen

Medikamentengruppe	Fälle n (% von 344)	Allein angeschuldigt n (% von 225)	Exponierte Patienten n (% von allen Patienten)
<b>Antipsychotika</b>	307 (89,2)	193 (85,8)	245.958 (72,3)
SGAs	290 (84,3)	187 (83,1)	189.548 (55,7)
Hochpotente FGAs	16 (4,7)	6 (2,7)	49.166 (14,5)
Niederpotente FGAs	3 (0,9)	–	71.668 (21,1)
<b>Antidepressiva</b>	73 (21,2)	26 (11,6)	188.872 (55,5)
NaSSA	49 (14,2)	18 (8,0)	55.820 (16,4)
TCA	20 (5,8)	7 (3,1)	29.341 (8,6)
SNRI	4 (1,1)	1 (0,4)	52.044 (15,3)
SSRI	2 (0,6)	–	75.928 (22,3)
<b>Antikonvulsiva</b>	43 (12,5)	4 (1,8)	80.057 (23,5)
<b>Lithium-Salze</b>	14 (4,1)	2 (0,9)	21.451 (6,3)
<b>Tranquilizer</b>	2 (0,6)	–	109.728 (32,3)

FGAs = First Generation Antipsychotics (Antipsychotika der 1. Generation), SGAs = Second Generation Antipsychotics (Antipsychotika der zweiten Generation); NaSSA = noradrenerg und spezifische serotonerge Antidepressiva, TCA = tricyclic antidepressants (Trizyklika), SNRI = selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Tabelle 4: Angeschuldigte Medikamente (Nur Medikamente mit &gt; 2 Fällen und mit &gt; 3000 exponierten Patienten sind aufgeführt.)

Angeschuldigtes Medikament	Fälle n (% von 344)	Allein angeschuldigt n (% von 225)	Exponierte Patienten n (% von allen Patienten)	$\chi^2$ ; p
Olanzapin	188 (54,7)	131 (58,2)	45.957 (13,5)	498,6; < 0,01
Quetiapin	56 (16,3)	18 (8,0)	63.564 (18,7)	1,31; 0,25 (n.s.)
Mirtazapin	46 (13,4)	18 (8,0)	54.170 (15,9)	1,69; 0,2 (n.s.)
Risperidon oral	40 (11,6)	16 (7,1)	43.601 (12,8)	0,44; 0,51 (n.s.)
Valproat	39 (11,3)	3 (1,3)	36.924 (10,9)	0,08; 0,78 (n.s.)
Clozapin	29 (8,4)	19 (8,4)	24.207 (7,1)	0,89; 0,34 (n.s.)
Lithium	13 (3,8)	2 (0,9)	21.451 (6,3)	3,72; 0,054 (n.s.)
Amisulprid	11 (3,2)	2 (0,9)	12.748 (3,8)	0,29; 0,59 (n.s.)
Risperidon Depot	7 (2,0)	0 (0)	4.321 (1,3)	1,6; 0,2 (n.s.)
Doxepin	6 (1,7)	1 (0,4)	5.772 (1,7)	0,005; 0,95 (n.s.)
Pregabalin	6 (1,7)	1 (0,4)	12.541 (3,7)	3,67; 0,06 (n.s.)
Trimipramin	6 (1,7)	2 (0,9)	8.297 (2,4)	0,7; 0,4 (n.s.)
Amitriptylin	5 (1,5)	2 (0,9)	7.437 (2,2)	0,87; 0,35 (n.s.)
Haloperidol	5 (1,5)	1 (0,4)	21.060 (6,2)	13,3; < 0,01
Perazin	5 (1,5)	2 (0,9)	5.549 (1,6)	0,07; 0,79 (n.s.)
Zuclophenthixol	4 (1,2)	2 (0,9)	5.787 (1,7)	– <sup>a</sup>
Venlafaxin	3 (0,9)	1 (0,4)	37.584 (11,0)	– <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Medikamente mit weniger als fünf Fällen wurden nicht auf Signifikanz getestet; n.s. = nicht signifikant.

In 28 % der Fälle wurde ein möglicher Risikofaktor dokumentiert. So wurden unter anderem in 13 % der Fälle eine vorbestehende Adipositas genannt, in 9 % der Fälle Verhaltensauffälligkeiten wie Inaktivität oder unvorteilhaftes Ernährungsverhalten und in 4,1 % eine generelle Empfindlichkeit bezüglich UAWs beschrieben.

Als Reaktion auf die AGZ wurde in 49 % der Fälle die Dosis des angeschuldigten Medikaments reduziert, in 14 % beendet und in 13 % durch ein anderes Medikament ersetzt. In 50 % der Fälle erhielten die Patienten konservative Maßnahmen wie Ernährungsberatung und Anleitung zu körperlicher Bewegung. Medizinische Gegenmaßnahmen wie appetitre-

duzierende Medikamente oder eine Diabetesbehandlung bekamen 5,5 % der Patienten verordnet. Eine Fortführung der Behandlung ohne Änderung war in 16,8 % der Fälle dokumentiert. Darunter fanden sich auch Fälle, in denen bewusst ein erhöhtes Körpergewicht aufgrund der Wirksamkeit der Medikation in Kauf genommen wurde.

Zur Entlassung hatten noch 72,6 % der Patienten ihr erhöhtes Gewicht, 21,5 % konnten noch während des stationären Aufenthalts Gewicht verlieren und nur 1,2 % konnten wieder ihr Ausgangsgewicht erreichen. In einem Fall verstarb ein junger schizophrener Patient nach einer Gewichtszunahme von 37 kg auf 135 kg unter Risperidon innerhalb von neun Monaten an Herzversagen.

Die Medianwerte der Dosierungen waren fast durchgängig im empfohlenen Bereich. Im Vergleich zu den überwachten Patienten zeigte sich nur für Venlafaxin (225 mg zu 150 mg) und für Quetiapin (400 mg zu 200 mg) ein erhöhter Medianwert.

### Ambulante Patienten

Die in der Originalarbeit detailliert ausgewerteten 142 retrospektive Fälle wurden erfasst, wenn eine AGZ vor einer stationären Aufnahme aufgrund eines bei einem früheren Aufenthalt oder im ambulanten Setting verordneten Psychopharmakons dokumentiert werden konnte. Aufgrund des längeren durchschnittlichen Beobachtungszeitraums wurden mehr noch als bei stationären Patienten extreme Gewichtszunahmen dokumentiert. Ein Patient mit einem schizophrenen Residuum nahm in sieben Jahren 107 kg (von 78 kg bis 185 kg) unter Clozapin zu. Nach Beendigung des Clozapins nahm der Patient zunächst 46 kg ab, um daraufhin unter Olanzapin erneut 30 kg innerhalb von neun Monaten zuzunehmen. Eine Patientin mit schizoaffektiver Störung nahm unter Quetiapin 400 mg/d innerhalb von zwei Jahren 59 kg (von 75 kg bis 134 kg) zu. Beide Fälle waren junge Erwachsene im Alter zwischen 20 und 30 Jahren.

### Diskussion

Die Studie analysierte Fälle mit AGZ von > 10 % des Körpergewichts während stationären Aufenthaltes und von Fällen, deren AGZ vor einer stationären Aufnahme erfolgte. Die absolute Fallzahl ist verhältnismäßig niedrig, die Inzidenz lag bei ca. 1 ‰ der überwachten Patienten unter Psychopharmakotherapie. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Underreporting ist ein grundsätzliches Problem in der Auswertung von AMSP-Daten, allerdings erscheint es bei der Gewichtszunahme besonders relevant zu sein. In vielen Studien zum Thema lag der Grenzwert für eine klinisch relevante Gewichtszunahme überwiegend bei > 7 % Gewichtszunahme, so auch bei Bak et al., die Zahlen für Antipsychotika der 2. Generation von 10 % bis 50 % ermittelten (4). Somit werden bei einem höheren Grenzwert eine Anzahl von Fällen nicht erfasst oder es werden schon vorher Maßnahmen zur Verhütung einer weiteren Gewichtszunahme ergriffen. Die hier untersuchte Studienpopulation ist vielfältiger in ihrer Zusammensetzung als in randomisierten, kontrollierten Studien, die Medikation wird laufend verändert. Die Patienten durchlaufen mehrere Behandler Teams und Stationen, eine Gewichtszunahme kann bei verzögertem Verlauf übersehen werden oder es gehen Informationen im Sinne einer Schnittstellenproblematik verloren. Eine Gewichtszunahme ist positiv korreliert mit einem verbesserten klinischen Eindruck schizophrener Patienten (14). Möglicherweise scheint in der Behandlung akuter stationärer Pa-

14 Raben AT, Marshe VS, Chintoh A et al.: The complex relationship between antipsychotic-induced weight gain and therapeutic benefits: a systematic review and implications for treatment. *Front Neurosci* 2018; 22: 741.

tienten eine Gewichtszunahme zunächst weniger relevant oder als erst zukünftiges Problem gesehen zu werden.

Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum sind in unseren Daten überrepräsentiert. Dies liegt zum einen an der spezifischen Medikation, zum anderen an einem davon unabhängig erhöhten Risiko für Übergewicht und Diabetes dieser Erkrankungen (1).

Die Geschlechtsverteilung ist in unseren Daten ausgeglichen, in der Literatur findet sich hingegen überwiegend eine erhöhte Prävalenz für das weibliche Geschlecht. Ein Grund hierfür könnte eine erhöhte Aufmerksamkeit für das Körpergewicht bei Frauen sein.

Antipsychotika der 2. Generation haben ein bekanntermaßen ausgeprägtes Risiko zur Gewichtszunahme. Diese Arbeit bestätigt klar dieses Risiko mit den mit Abstand häufigsten Anschuldigungen. Aus dieser Gruppe fällt die überproportional häufige Nennung von Olanzapin auf. Interessanterweise findet sich in der Literatur in kontrollierten Studien für Clozapin oft eine vergleichbar hohe Rate (4). Clozapin wird eher als letzte pharmakologische Option bei therapieresistenten Patienten angewandt. Möglicherweise haben anfällige Patienten im Vorfeld bei Medikamenten mit ähnlich breitem Rezeptorbindungsprofil wie Olanzapin und Quetiapin schon eine Gewichtszunahme erfahren. In der Literatur wird vor allem zu Beginn der Medikation eine schnelle Gewichtszunahme beschrieben (15). Darüber hinaus könnte bei der Anwendung von Clozapin aufgrund des Fehlens weiterer pharmakologischer Alternativen eine Gewichtszunahme eher in Kauf genommen werden und seltener dokumentiert werden.

Antipsychotika der 1. Generation sind deutlich seltener angeschuldigt. In der Literatur finden sich jedoch Hinweise auf ein nicht zu unterschätzendes Risiko für Gewichtszunahmen für diese Medikamentengruppe. Zum Beispiel fanden Kahn et al. in der EUFEST-Studie für Patienten unter Haloperidol nach einem Jahr 53 % Patienten mit einer Gewichtszunahme > 7 % (16). Eine Erklärung könnte eine insgesamt verkürzte Verschreibungsdauer vergleichbarer Medikamente und ein oftmals empfohlener Wechsel auf Antipsychotika der 2. Generation sein.

Antidepressiva sind deutlich seltener angeschuldigt, Mirtazapin und Trizyklika bestätigen ein vorbeschriebenes erhöhtes Risiko für Gewichtszunahmen (7). SSRI und SNRI haben hier ein günstiges Risikoprofil, wobei für SSRI Gewichtszunahmen in der Langzeitbehandlung beschrieben sind (5).

Antikonvulsiva und Lithium sind oftmals in Kombinationen angeschuldigt worden, nur in wenigen Fällen allein mit 1,8 % und 0,9 % der Fälle. Dies entspricht unter anderem der Verschreibungspraxis dieser Psychopharmaka bei stationären psychiatrischen Patienten.

Als Risikofaktor wurde in einigen Fällen ein vorbestehendes Übergewicht genannt. Sowohl in der Literatur als auch in unseren Daten finden wir keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und einem erhöhten Risiko eine AGZ. 63 % der stationären Patienten hatten zu Beginn einen normalen BMI. Von Gewichtszunahme waren vor allem junge und Antipsychotika-naive Patienten betroffen (4).

Die Verschreibungsraten der Antipsychotika der 2. Generation nehmen seit vielen Jahren zu, sie bieten gegenüber den Antipsychotika der 1. Generation Vorteile vor allem hinsichtlich extrapyramidalmotorischer UAWs. Dieses prinzipiell begrüßenswerte Vorgehen bringt neue Probleme mit sich. Einmal hinzugewonnenes Körpergewicht ist schwer zu verlieren,

15 Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S et al.: Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2231-2241.

16 Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-1097.

nur 27 % der Patienten konnten Gewicht während des stationären Aufenthalts abnehmen. Die Wirksamkeit der verschiedenen Gegenmaßnahmen scheint begrenzt und der Wechsel auf ein gewichtsneutrales Medikament führt nicht zwangsläufig zu einer Abnahme (4). Möglicherweise hat die additive Gabe von Metformin oder Aripiprazol zu Clozapin positive Effekte (17). Das erhöhte Körpergewicht hat langfristige Konsequenzen wie Diabetes und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, die zu einer Lebenszeitverkürzung führen können. Die Therapieadhärenz ist bei Gewichtszunahme ebenfalls deutlich eingeschränkt.

17 De Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS et al.: Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 2016; 316: 341.

## Fazit für die Praxis

Eine ausgeprägte Gewichtszunahme unter Psychopharmaka verschlechtert die Lebensqualität der betroffenen Patienten, verkürzt die Lebenszeit und vermindert die Therapieadhärenz. Daher muss eine konsequente Gewichtsüberwachung von Beginn an erfolgen. Bei einer Gewichtszunahme von > 10 % muss die auslösende Substanz abgesetzt werden, es sei denn, es besteht eine zwingende medizinische Notwendigkeit für die Weiterführung. Bei absehbar längerer Einnahmedauer sollten von vornherein gewichtsneutrale Psychopharmaka eingesetzt werden. Begleitend sollte eine Beratung zu einem gesunden Lebensstil erfolgen, diese ist jedoch aufgrund der zugrunde liegenden veränderten biologischen Mechanismen oftmals nicht ausreichend und wird den Patienten nicht gerecht.

### Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Michael Schneider, Rüdersdorf bei Berlin und Neuruppin  
michael.schneider@immanuelalbertinen.de

Dr. med. Renate Grohmann, München

Prof. Dr. med. Martin Heinze, Rüdersdorf bei Berlin und Neuruppin

Dr. rer. nat. Timo Greiner, Rüdersdorf bei Berlin und Neuruppin

Dieser Artikel wurde am 17. Dezember 2021 vorab online veröffentlicht.

# Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem zweiten Halbjahr 2021

Mit dem Newsletter Drug Safety Mail (DSM) informiert die AkdÄ über aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit auf Grundlage von Informationen deutscher und anderer Behörden und Institutionen, Rote-Hand-Briefen (RHB) oder Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden. Geplante Änderungen der Fachinformation auf Grund von neu bewerteten Arzneimittelrisiken werden ebenfalls über DSM mitgeteilt. Aktuell erhalten über 22.000 Abonnenten den kostenfreien Newsletter. In der vorliegenden Übersicht werden Risikoinformationen aus dem zweiten Halbjahr 2021 zusammenfassend dargestellt.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Risikoinformationen in vier Gruppen unterteilt:

## 1. Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden (Tabelle 1):

Für die Zuordnung zu dieser Gruppe wird angenommen, dass die Anzahl Behandler hoch ist und die Arzneimittel nicht überwiegend von spezialisierten Fachärzten verordnet werden. Es handelt sich überwiegend um Risiken mit potenziell schwerwiegenden Folgen.

## 2. Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete (Tabelle 2):

Diese Gruppe umfasst ähnliche Informationen wie die vorherige. Allerdings handelt es sich hier um Arzneimittel, die vermutlich überwiegend von spezialisierten Fachärzten verordnet werden.

## 3. Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation (Tabelle 3):

Basierend auf Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) wird über geplante Änderungen der Fachinformationen informiert, die sich aus der monatlichen Diskussion von Risikosignalen ergeben. Informationen über Signale zu Arzneimittelrisiken, die im PRAC diskutiert wurden, sind auch auf der [Webseite der EMA](#) zu finden.

4. **Sonstige Risikoinformationen (Tabelle 4)** umfassen DSM, die sich keiner der oben genannten Gruppen zuordnen lassen, die nur für einen kleinen Teil der Ärzte bzw. Patienten relevant sind oder die inzwischen überholt sind, z. B. Chargenrückrufe.

Im Zeitraum Juli bis Dezember 2021 wurden 27 DSM versendet. 14 wurden Gruppe 1 zugeordnet (Tabelle 1). Hierunter fallen auch acht Informationen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen einschließlich der neu eingeführten DSM zu den Sicherheitsberichten des Paul-Ehrlich-Instituts. Gruppe 2 umfasst drei Informationen (Tabelle 2). Jeweils fünf Informationen beziehen sich auf die Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3) und die sonstigen Informationen (Tabelle 4).

Die Tabellen enthalten die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen sowie weiterführende Links.

Hoppenz, C.

Köberle, U.

Gundert-Remy, U.

Tabelle 1: Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden

<b>Tofacitinib: kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen</b> (Anwendung bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa)	
Erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten und malignen Erkrankungen (außer nicht-melanozytärer Hautkrebs) unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren in klinischer Studie. Bei bestimmten Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur bei Fehlen geeigneter Behandlungsalternativen eingesetzt werden.	DSM 2021-39; RHB vom 06.07.2021
<b>COVID-19-mRNA-Impfstoffe Comirnaty® und Spikevax®: Myokarditis, Perikarditis</b>	
Auftreten primär innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung (insbesondere nach der zweiten Dosis und bei jungen Männern). Bei Symptomen sollte sofort medizinische Beratung eingeholt werden.	DSM 2021-43; RHB vom 19.07.2021
<b>COVID-19 Vaccine Janssen®: Kapillarlecksyndrom (Capillary-Leak-Syndrom, CLS), Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS)</b>	
Nach Fallberichten von CLS nach COVID-19 Vaccine Janssen ist dieses nun bei CLS in der Vorgeschichte kontraindiziert. Bei Thrombozytopenie (oder Thrombose) innerhalb von drei Wochen nach Impfung soll aktiv auf Thrombose (oder Thrombozytopenie) untersucht werden. Bei Symptomen soll sofort ein Arzt aufgesucht werden. Bei Diagnose und Behandlung von TTS sollten geltende Leitlinien und/oder Spezialisten zurate gezogen werden.	DSM 2021-44; RHB vom 19.07.2021 (siehe auch DSM 2021-29)
<b>Meldung unerwünschter Wirkungen von COVID-19-Impfstoffen – Hinweise zu wichtigen Angaben bei der Meldung</b>	
Fallberichte zu Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS), idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) sowie (Peri-)Myokarditis sollten bestimmte Angaben enthalten.	DSM 2021-45; (siehe auch DSM 2021-29)
<b>Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu den COVID-19-Impfstoffen (20.09.2021)</b> DSM 2021-48; Sicherheitsbericht des PEI vom 20.09.2021	
Themen waren unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Myokarditis und Perikarditis (mRNA-Impfstoffe)</li> <li>– Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (Vektorimpfstoffe)</li> <li>– Guillain-Barré-Syndrom (Vektorimpfstoffe)</li> <li>– Anaphylaxie (mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe)</li> <li>– Appendizitis (Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria™)</li> </ul>	
<b>Vaxzevria™ (COVID-19 Vaccine AstraZeneca): Guillain-Barré-Syndrom (GBS)</b>	
GBS ist eine sehr seltene Nebenwirkung von Vaxzevria™ und COVID-19 Vaccine Janssen®. Meldungen entsprechender Fälle an die AkdÄ sollten möglichst weitere Informationen, insbesondere zu Differenzialdiagnosen enthalten.	DSM 2021-49 (siehe auch Bekanntgabe der AkdÄ vom 24.09.2021)
<b>Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Risiko für venöse Thromboembolien</b>	
Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) besitzen ein unterschiedlich hohes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das geringste Risiko haben KHK mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat.	DSM 2021-50; RHB vom 30.09.2021
<b>Vaxzevria™ (COVID-19 Vaccine AstraZeneca): Thrombozytopenie (einschließlich Immunthrombozytopenie)</b>	
Fallberichte von Thrombozytopenie, einschl. Immunthrombozytopenie (ITP), typischerweise in den ersten vier Wochen nach der Impfung. Bei thrombozytopenischer Erkrankung in der Vorgeschichte sollten die Thrombozytenwerte nach der Impfung überwacht werden.	DSM 2021-53; RHB vom Oktober 2021
<b>COVID-19 Vaccine Janssen®: Immunthrombozytopenie (ITP), venöse Thromboembolie (VTE)</b>	
Fallberichte von ITP, in der Regel in den ersten vier Wochen nach der Impfung. Bei ITP in der Vorgeschichte sollten die Thrombozytenwerte nach der Impfung überwacht werden. Das VTE-Risiko soll bei Personen mit erhöhtem Risiko berücksichtigt werden. Bei Thrombose (oder Thrombozytopenie) innerhalb von drei Wochen nach der Impfung soll aktiv auf eine Thrombozytopenie (oder Thrombose) untersucht werden.	DSM 2021-54; RHB vom 13.10.2021
<b>Handhabung von Methotrexat-haltigen Fertigspritzen</b> (Anwendung u. a. bei Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Morbus Crohn)	
Bei Methotrexat-haltigen Fertigspritzen ist teilweise vor der Applikation eine Montage erforderlich. Der Austausch dieser Arzneimittel im Rahmen von Rabattverträgen ist problematisch.	DSM 2021-55 (siehe auch RHB vom 25.11.2019)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden

<b>Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu den COVID-19-Impfstoffen (26.10.2021)</b> DSM 2021-57; Sicherheitsbericht des PEI vom 26.10.2021	
Themen waren unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Myokarditis, Perikarditis (mRNA-Impfstoffe)</li> <li>– Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (Vektorimpfstoffe)</li> <li>– Guillain-Barré-Syndrom (Vektorimpfstoffe)</li> <li>– Thrombozytopenie, Immuntrombozytopenie (Vektorimpfstoffe)</li> <li>– Auffrischungsimpfung</li> <li>– Impfung bei Schwangeren</li> </ul>	
<b>Dapagliflozin 5 mg: keine Anwendung bei Typ-1-Diabetes mellitus</b> (weiterhin Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2, Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz)	
Dapagliflozin 5 mg ist nicht mehr zur Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus zugelassen und darf nicht mehr bei diesen Patienten angewendet werden.	DSM 2021-58; RHB vom Oktober 2021
<b>Guanfacin: Rebound-Hypertonie und PRES nach abruptem Absetzen</b> (Anwendung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS)	
Fallbericht von Rebound-Hypertonie mit posteriorem, reversiblen Enzephalopathie Syndrom (PRES) wenige Tage nach abruptem Absetzen von Guanfacin. Gemäß Fachinformation soll der zentrale Alpha-2a-Rezeptorantagonist ausschleichend abgesetzt werden. Blutdruck und Puls sollten kontrolliert werden.	DSM 2021-61
<b>Donepezil: QTc-Verlängerung und Torsade de Pointes</b> (Anwendung bei Alzheimer-Demenz)	
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Donepezil wurden Fälle von QTc-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes berichtet. Bei bestimmten Risikofaktoren ist Vorsicht geboten.	DSM 2021-64; RHB vom 13.12.2021 (siehe auch DSM 2021-31)

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

<b>Neurologie</b>	
<b>Phenytoin: Aktualisierung der Fachinformation auf Empfehlung des PRAC</b> (Anwendung zur Prophylaxe und Therapie von Krampfanfällen und zur Behandlung von neurogenen Schmerzzuständen)	
Themen der Aktualisierung: kongenitale Fehlbildungen, Aplasie der roten Blutkörperchen, Wechselwirkungen, schwere Hautreaktionen und Toxizität bei Genvarianten.	DSM 2021-56; Beschluss der Koordinierungsgruppe CMDh vom 22.04.2021
<b>Ophthalmologie</b>	
<b>Beovu® (Brolucizumab): intraokulare Entzündung</b> (intravitreale Anwendung bei neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration)	
Intraokulare Entzündungen, einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss, können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung mit Brolucizumab auftreten, wurden jedoch häufiger zu Beginn der Behandlung beobachtet. Der RHB gibt aktualisierte Empfehlungen zur Verringerung des Risikos.	DSM 2021-62; RHB vom November 2021
<b>Onkologie</b>	
<b>Irinotecan: Arzneimitteltoxizität bei verringerter UGT1A1-Aktivität</b> (Anwendung bei fortgeschrittenem bzw. metastasiertem kolorektalem Karzinom)	
Bei langsamen UGT1A1-Metabolisierern besteht nach Behandlung mit Irinotecan ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Durchfall. Das Risiko steigt mit der Dosis von Irinotecan. Bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität sollte eine niedrigere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden.	DSM 2021-65; RHB vom 21.12.2021
CMDh: Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – human (Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel).	



Tabelle 3: Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation infolge von Beschlüssen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
<b>PRAC-Sitzung vom 07. bis 10.06.2021</b> DSM 2021-41; Information der EMA vom 22.06.2021; Information der EMA vom 05.07.2021		
Ceftriaxon	4.8 Nebenwirkungen	Hepatitis, cholestatische Hepatitis
Tofacitinib	4.2 Dosierung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	schwere Infektionen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und Malignome, ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC) (siehe auch RHB vom 06.07.2021)
Vaxzevria™	4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Capillary-Leak-Syndrom (CLS) (siehe auch RHB vom Juni 2021)
<b>PRAC-Sitzung vom 05. bis 08.07.2021</b> DSM 2021-46; Information der EMA vom 02.08.2021; weitere Information der EMA vom 02.08.2021		
Donepezil	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Erregungsleitungsstörungen einschließlich QTc-Verlängerung und Torsade de Pointes; Unfälle einschließlich Stürzen (siehe auch RHB vom 13.12.2021)
Immunkontrollpunkt-Inhibitoren: Atezolizumab, Avelumab, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	immunvermittelte Zystitis
Octreotid	4.4 Warnhinweise	exokrine Pankreasinsuffizienz
Comirnaty®	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Myokarditis, Perikarditis (siehe auch RHB vom 19.07.2021)
Spikevax®	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Myokarditis, Perikarditis (siehe auch RHB vom 19.07.2021)
<b>PRAC-Sitzung vom 30.08. bis 02.09.2021</b> DSM 2021-52; Information der EMA vom 27.09.2021		
Methotrexat	4.4 Warnhinweise	progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Ponatinib	4.8 Nebenwirkungen	Pannikulitis einschließlich Erythema nodosum
<b>PRAC-Sitzung vom 27. bis 30.09.2021</b> DSM 2021-59; Information der EMA vom 08.10.2021; Information der EMA vom 25.10.2021		
Vaxzevria™	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Immunthrombozytopenie (siehe auch RHB vom Oktober 2021)
Comirnaty®, Spikevax®	4.8 Nebenwirkungen	Erythema multiforme
Piperacillin; Piperacillin, Tazobactam	4.4 Warnhinweise	hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
Warfarin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie
<b>PRAC-Sitzung vom 25. bis 28.10.2021</b> DSM 2021-63; Information der EMA vom 22.11.2021		
Ertapenem	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	toxische Enzephalopathie
Labetalol	4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit 4.8 Nebenwirkungen	Schmerzen in der Brustwarze, Raynaud-Syndrom der Brustwarzen
Lenvatinib	4.8 Nebenwirkungen	Kolitis

Tabelle 4: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff bzw. Arzneimittel	Problem	Links
Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten	Chargenrückruf	DSM 2021-40; RHB vom 05.07.2021
Champix® (Vareniclin)	Chargenrückruf	DSM 2021-42; RHB vom 15.07.2021
Mitem® 20 mg (Mitomycin)	Anwendungsbeschränkung bei intravenöser Gabe	DSM 2021-47; RHB vom 16.09.2021
Champix® (Vareniclin)	Chargenrückruf	DSM 2021-51; RHB vom 30.09.2021
Mitomycin-Präparate der Firma medac	Anwendungsbeschränkung bei intravenöser Gabe	DSM 2021-60; RHB vom 01.11.2021

Die Drug Safety Mail ist ein kostenfreier Service der AkdÄ mit wichtigen Informationen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln. Falls Sie noch nicht Abonnent sind, können Sie sich [hier](#) anmelden.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

Claudia Hoppenz, Berlin  
akdae@baek.de

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin

Dieser Artikel wurde am 13. Mai 2022 vorab online veröffentlicht.

## Nebenwirkungen aktuell

### Miliartuberkulose im Zusammenhang mit Certolizumab pegol

<b>Der Fall</b>	<p>Eine 31-jährige Patientin litt seit über zehn Jahren an einem Morbus Bechterew. Vor Beginn einer immunsuppressiven Behandlung war vor einigen Jahren ein Tuberkulose-Screening durchgeführt worden, welches negativ ausfiel. Seit einhalb Jahren wurde sie mit Certolizumab pegol behandelt. Ein leichter Husten vor einigen Wochen besserte sich spontan und zog keine Konsequenz nach sich. Dann traten Nachtschweiß, Fieberschübe und thorakale Schmerzen auf, was als Ausdruck der Grunderkrankung gewertet wurde. Deshalb wurde die Applikation von Certolizumab pegol intensiviert. Als kurze Zeit später Aszites festgestellt wurde, erfolgte stationär eine umfangreiche Diagnostik. Zunächst bestand der Verdacht eines metastasierten Ovarialkarzinoms mit Peritonealkarzinose und Metastasen in Lunge und Milz. Differenzialdiagnostisch wurde eine atypische Tuberkulose erwogen, wofür im Verlauf auch der Nachweis von <i>Mycobacterium tuberculosis</i> im Sputum sowie der bronchoalveolären Lavage sprach. Die Diagnose einer Miliartuberkulose mit pulmonaler, splenischer, hepatischer und peritonealer Beteiligung wurde letztlich histologisch nach explorativer Laparoskopie gesichert. Die Patientin wurde mit verschiedenen tuberkulostatischen Arzneimitteln behandelt, welche sie auch nach der Entlassung noch für etwa ein Jahr fortführen sollte.</p>
<b>Bewertung</b>	<p>Der Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Inhibitor Certolizumab pegol neutralisiert das proinflammatorische Zytokin TNF-alpha, welches eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen spielt. Da TNF-alpha auch die Immunantwort der Zellen moduliert, besteht die Möglichkeit einer Immunsuppression (1). Tuberkulose, einschließlich Miliar-, disseminierte und extrapulmonale Tuberkulose, wird als gelegentliche Nebenwirkung in der Produktinformation aufgeführt. Vor Beginn einer Behandlung mit Certolizumab pegol müssen Patienten auf eine aktive oder latente Tuberkulose untersucht werden. Liegt eine aktive Tuberkulose vor, darf keine Behandlung mit Certolizumab pegol begonnen werden bzw. muss eine solche abgesetzt werden. Bei Verdacht auf latente Tuberkulose, sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Tuberkulose konsultiert werden. Wenn während oder nach der Behandlung mit Certolizumab pegol Symptome auftreten, die an eine Tuberkulose denken lassen (z. B. persistierender Husten, Gewichtsverlust, Auszehrung, leichtes Fieber, Abgeschlagenheit), sollte ärztlicher Rat eingeholt werden (1).</p>
<b>Fazit</b>	<p>Wie bei anderen TNF-alpha-Inhibitoren sollte zeitnah vor Beginn der Behandlung mit Certolizumab pegol eine Untersuchung auf eine latente oder aktive Tuberkulose erfolgen. Wenn während der Behandlung unspezifische bzw. Allgemeinsymptome wie Nachtschweiß, Fieber oder thorakale Schmerzen auftreten, sollte nicht nur eine Verschlechterung der Grunderkrankung, sondern auch eine Tuberkulose erwogen werden. Auch bei – wie im vorliegenden Fall – zunächst untypischer Manifestation sollte ggf. eine Tuberkulose differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen und bei Bestätigung der Diagnose Certolizumab pegol abgesetzt und eine tuberkulostatische Behandlung initiiert werden.</p>

Miliartuberkulose ist eine disseminierte Form der Tuberkulose, bei der kleine, hirse Korn- bis linsengroße Krankheitsherde in der Lunge und anderen Organen (z. B. Leber, Milz) zu finden sind. Etwa 1–2 % der Tuberkuloseerkrankungen entfallen auf die Miliartuberkulose (2).

Gemäß Fachinformation umfasst dies eine detaillierte Anamnese hinsichtlich der persönlichen Tuberkulose-Krankengeschichte und vorherigen Kontakten zu Patienten mit aktiver Tuberkulose und vorheriger und/oder aktueller immunsuppressiver Behandlung. Bei allen Patienten sollen geeignete Screening-Untersuchungen, z. B. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, durchgeführt werden (1)

#### Literatur

- 1 UCB Pharma GmbH: Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: September 2021.
- 2 Deximed – Hausarztwissen online: <https://deximed.de>. Letzter Zugriff: 2. März 2022.

Dieser Artikel wurde am 28. März 2022 vorab online veröffentlicht.

## Nebenwirkungen aktuell

### Pankreatitis nach Einnahme von Codein bei Patienten nach Cholezystektomie

<b>Die Fälle</b>	<p><b>Fall 1:</b> Ein 57-jähriger Mann nahm zweimalig Codein-Tropfen (je 20 Tropfen im Abstand von vier Stunden) aufgrund von Reizhusten bei einem grippalen Infekt ein. Etwa 30 bis 45 Minuten nach der zweiten Dosis klagte er über starke Oberbauchschmerzen. In der Rettungsstelle zeigte sich eine deutlich erhöhte Lipase (3498 U/l) bei minimal erhöhten Entzündungswerten und Cholestaseparametern. Die Abdomensonographie war bis auf ein nebenbefundlich festgestelltes Hämangiom unauffällig. Der Gallengang wird als „allenfalls akzentuiert“ beschrieben. Vier Jahre vor dem aktuellen Ereignis war bei biliärer Pankreatitis eine Cholezystektomie erfolgt.</p> <p><b>Fall 2:</b> Etwa zwei Stunden nach Einnahme von 45 Tropfen Codein traten bei einem 65-jährigen Patienten gürtelförmig ausstrahlende abdominelle Schmerzen auf. In der Rettungsstelle wurden eine leichte Erhöhung der Lipase (124 U/l) sowie gering erhöhte Cholestaseparameter und Entzündungswerte festgestellt. Die Abdomensonographie war unauffällig, allerdings konnte bei Meteorismus der Pankreas nicht ausreichend eingesehen werden. Der Gallengang erschien sonographisch nicht erweitert. Neun Jahre vor dem aktuellen Ereignis war eine Cholezystektomie aus unbekanntem Grund erfolgt.</p> <p>In beiden Fällen waren die Patienten seit der Cholezystektomie – bis zu oben beschriebenem Ereignis – beschwerdefrei. Weitere Vorerkrankungen sind nicht bekannt. In Fall 1 hatte der Patient erstmalig seit der Cholezystektomie Codein eingenommen. Vor der Cholezystektomie war Codein bei mehrfachem Gebrauch gut vertragen worden. Für Fall 2 liegen hierzu keine Informationen vor. Unter symptomatischer Therapie (Buscopan, Metamizol) trat bei beiden Patienten eine rasche Besserung ein, sodass die weitere Behandlung ambulant erfolgen konnte.</p>
<b>Bewertung</b>	<p>Bereits 2016 wurde in AVP über einen ähnlichen Fall berichtet (1). Codein kann wie andere Morphinderivate die Kontraktilität intestinaler Muskulatur erhöhen und dadurch zu Spasmen des Sphinkter Oddi führen. Konsekutiv kommt es zu einem Aufstau von Galle und Pankreassekret. Eine Cholezystektomie prädisponiert für Sphinkter-Oddi-Dysfunktionen und stellt somit einen Risikofaktor für Codein-bedingte Spasmen dar.</p> <p>Die Fachinformation codeinhaltiger Arzneimittel empfiehlt den Einsatz von Codein bei Zustand nach Cholezystektomie nur mit besonderer Vorsicht, da es infolge eines Spasmus des Sphinkter Oddi zu herzfarktähnlichen Symptomen und einer Verschlechterung einer vorbestehenden Pankreatitis kommen kann (2). Darüber hinaus wird Pankreatitis als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit aufgeführt.</p> <p>In den dargestellten Fällen gibt es keine klinischen Hinweise auf eine Pankreatitis vor der Codein-Einnahme. Der zeitliche Verlauf deutet darauf hin, dass Codein an einem nach Cholezystektomie prädisponierten Sphinkter zu einer Druckerhöhung mit konsekutiver Pankreatitis führte, ohne dass zuvor eine Entzündung des Organs vorlag.</p>
<b>Fazit</b>	<p>Codein kann in seltenen Fällen über einen Spasmus des Sphinkter Oddi eine akute Pankreatitis auslösen. Patienten nach Cholezystektomie haben hierfür ein erhöhtes Risiko.</p>

#### Literatur

- 1 Rosien U, Stammschulte T: Codein und Pankreatitis. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2016; 43: 210-212.
- 2 Hexal AG: Fachinformation "Codeintropfen HEXAL® 0,5mg/Tropfen. Lösung zum Einnehmen". Stand: Juli 2015.

Dieser Artikel wurde am 28. März 2022 vorab online veröffentlicht.

# Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Eingangsvermerk

(auch Verdachtsfälle)  
 an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
 gemäß der Berufsordnung für Ärzte  
 Postfach 120864 • 10598 Berlin  
 Fax: 030 / 400456-555 • Tel.: 030 / 400456-500 • www.akdae.de  
 Ausgefülltes Formular bitte an [Pharmakovigilanz@akdae.de](mailto:Pharmakovigilanz@akdae.de) senden.

<b>Patient / in</b>	
Initialen	Geburtsdatum
Geschlecht	
<input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> m	Schwangerschaft . Monat
Gewicht	
kg	Größe cm

<b>Beobachtete unerwünschte Wirkung</b>	
Aufgetreten am	Dauer

Arzneimittel (Genauere Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)	Applikation	Dosierung	Dauer der Anwendung von bis	Indikation
1				
2				
3				
4				
5				

↳ Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. 1 2 3 4 5 Bitte kreuzen Sie mind. 1 Arzneimittel an.

**Krankheiten und andere anamnestische Besonderheiten**  
 (z. B. Allergien, Rauchen, Alkohol, Leber- / Nierenfunktionsstörungen, ggf. ICD-Codierung)

**Relevante Untersuchungsergebnisse**  
 (z. B. Laborwerte mit Datum)

**Maßnahmen / Therapie**

**Folgen der vermuteten UAW**

Tod Sektion:  j  n

lebensbedrohend

ohne Schaden erholt

Krankenhausaufenthalt

Krankenhausaufenthalt verlängert

noch nicht erholt

bleibende Schäden oder Behinderung

medizinisch schwerwiegend

Sonstiges:

unbekannt

**Therapieabbruch nach UAW**

ja  nein  keine Angabe

**Besserung nach Therapieabbruch**

ja  nein  keine Angabe

**Verschlechterung nach erneuter Gabe**

ja  nein  keine Angabe

**Das Beilegen des Arztbriefes und / oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich.**

Anrede/Name:	Klinik: <input type="checkbox"/> j <input type="checkbox"/> n	Datum:
Fachrichtung:		
Anschrift:		
Telefonnummer:		
E-Mail:		Unterschrift

Ausgefülltes Formular bitte an [Pharmakovigilanz@akdae.de](mailto:Pharmakovigilanz@akdae.de) senden.

Der Meldebogen kann online ausgefüllt werden unter: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/>.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## „Aus der UAW-Datenbank“: SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Isotretinoin

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2022; 119: A 734-735

Isotretinoin wird zur oralen Behandlung schwerer Formen von Akne wie nodulärer Akne, Acne conglobata oder Akne mit Gefahr dauerhafter Narbenbildung angewendet, wenn Therapieresistenz gegenüber der systemischen Therapie mit Antibiotika und topischer Behandlung besteht (1). Isotretinoin gehört zur Gruppe der Retinoide (Vitamin A-Derivate) und wird sowohl systemisch als auch topisch angewendet. Im Jahr 2020 wurden 6,3 Millionen definierte Tagesdosen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet (2).

Die vollständige Aufklärung des Wirkmechanismus steht noch aus. Bekannt ist, dass Isotretinoin die Proliferation der Sebozyten (Epithelzellen der kutanen Talgdrüsen) hemmt und offenbar das gestörte zelluläre Differenzierungsprogramm wiederherstellt (1). Die Talgproduktion und die Größe der Talgdrüsen werden reduziert. Auch wurde eine antientzündliche Wirkung auf die Haut gezeigt (1;3;4), die über eine Normalisierung von Toll-like-Rezeptor 2 (TLR-2) vermittelten Immunantworten gegen *Propionibacterium acnes* erklärt wird (4). Ein im Plasma identifizierter Hauptmetabolit von Isotretinoin ist Tretinoin (all-trans-Retinolsäure) (1). Einer Hypothese zufolge führt dessen Bindung an den Retinsäure-Rezeptor alpha über eine intrazelluläre Signalkaskade zur Apoptose. Diese scheint verantwortlich für die erwünschte verminderte Talgproduktion zu sein, aber auch für das breite Spektrum teils schwerer Nebenwirkungen von Isotretinoin – einschließlich seiner Teratogenität (5). Der erfolgreiche Einsatz von Retinoiden in Therapieprotokollen zur Behandlung der akuten Promyelozytenleukämie, kutaner Lymphome und des Neuroblastoms beruht sowohl auf einer Induktion von Zelldifferenzierung als auch auf dem Apoptose-Effekt (5-7). Unterschiede in der Ausprägung von Wirkungen und Nebenwirkungen lassen sich durch genetische Polymorphismen erklären, die beispielsweise über eine Modifikation des Retinsäure-Rezeptors zu einer veränderten Signalinduktion führen (5).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 14-jährigen Jungen gemeldet, der aufgrund einer Acne fulminans mit Isotretinoin in oraler Form (Aknenormin®) behandelt wurde. Darunter kam es innerhalb von drei Wochen zu einer Gewichtsabnahme von 10 kg und einer erheblichen Verschlechterung des Hautzustands. Es wurde eine Therapie mit Methylprednisolon in ausschleichender Dosierung eingeleitet und die Isotretinoin-Dosis von 40 mg/Tag auf 10 mg/Tag reduziert. Innerhalb von drei weiteren Wochen kam es bei nun stabilem Gewicht zu rezidivierendem Fieber bis 39°C bei weiter bestehender Acne fulminans mit Verdacht auf Superinfektion sowie multiplen, teils sehr schmerzhaften Arthralgien (Schultern, Thorax-Skelett, Brustbein, Ellenbogen, rechtes Handgelenk, Hüfte, Knie) und Myalgien, und der Patient wurde stationär aufgenommen. Im Blut fanden sich deutliche Entzündungszeichen (CRP 61 mg/dl, BSG 90 mm/h, Leukozytose). Rheumafaktor-IgM, ANA und ANCA waren im Serum negativ. Im MRT zeigten sich mul-

### Literatur

- 1 Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Isotretinoin-ratiopharm® Weichkapseln“. Stand: Februar 2022.
- 2 Merck H, Günther J: Akmittel. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2021. Berlin: Springer-Verlag, 2021; 415-418.
- 3 Khalil S, Bardawil T, Stephan C et al.: Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat* 2017; 28: 684-696.
- 4 Fallah H, Rademaker M: Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol* 2021; 60: 451-460.
- 5 Melnik BC: Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 173-181.
- 6 Uray IP, Dmitrovsky E, Brown PH: Retinoids and rexinoids in cancer prevention: from laboratory to clinic. *Semin Oncol* 2016; 43: 49-64.
- 7 Alkhalid HY, Assiri AM, Fatima S, Owaidah T: Isotretinoin is active in the initial management of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res Rep* 2020; 14: 100220.

multiple Osteitisherde, passend zu einem SAPHO-Syndrom. Die Behandlung mit Isotretinoin wurde pausiert und eine orale Therapie mit Clindamycin 3 x 450 mg/d sowie Erythromycin-Lösung lokal begonnen. Ferner erhielt der Patient Ibuprofen 600 mg 3x täglich, worunter sich die Symptomatik deutlich besserte, sodass er in stabilem, afebrilem Zustand entlassen werden konnte.

Differenzialdiagnostisch kamen sowohl ein SAPHO-Syndrom als auch eine Acne fulminans infrage. Es wurde ein kausaler Zusammenhang mit Isotretinoin vermutet. Daher wurde die Behandlung mit Isotretinoin während des stationären Aufenthalts nicht wieder aufgenommen.

Das SAPHO-Syndrom (Synovitis, Acne pustulosa, Pustulose, Hyperostose, Osteitis) ist charakterisiert durch die Assoziation von Knochen- und Hautmanifestationen und kann subakut, rezidivierend oder chronisch verlaufen (8;9). Zentral sind Hyperostose und sterile Osteitis, die bei Erwachsenen am häufigsten die vordere Brustwand betreffen, gefolgt von der Wirbelsäule und den Iliosakralgelenken (8-12). Bei Kindern sind die langen Extremitätenknochen am häufigsten betroffen (9).

Hautmanifestationen wie palmoplantare Pustulose, schwere Akne, Psoriasis pustulosa oder vulgaris und Hidradenitis suppurativa können den skelettalen Symptomen vorangehen, gleichzeitig oder später auftreten. Weitere Manifestationen wie Fieber, erhöhte Entzündungsparameter, Uveitis und entzündliche Darmerkrankungen sind möglich (8-12).

Das mit einer geschätzten Prävalenz von < 1:10.000 seltene SAPHO-Syndrom tritt in jedem Alter auf, meist jedoch bei Kindern und jungen Erwachsenen. Es kann große Schmerzen und einen hohen Leidensdruck verursachen und zu dauerhaften Schäden führen, wenngleich die Prognose meist relativ günstig ist (8-10). Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt; persistierende Bakterien und immundysregulatorische Prozesse werden ursächlich vermutet (9;10).

Das SAPHO-Syndrom wird überwiegend symptomatisch behandelt, in erster Linie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika. Darüber hinaus werden kurzzeitig verabreichte systemische oder intraartikuläre Steroide, Antibiotika (Doxycyclin, Clindamycin), Immunsuppressiva (MTX, Sulfasalazin, Ciclosporin) und TNF- $\alpha$ -Blocker eingesetzt; kontrollierte klinische Studien zu den Wirkstoffen fehlen (8-10;12). Ein interdisziplinärer Ansatz unter Einbeziehung physikalischer Maßnahmen wird empfohlen (8).

Eine mögliche Differenzialdiagnose zum SAPHO-Syndrom ist die Acne fulminans (13;14). Typischerweise entwickelt sich diese seltene und schwerste Form der Akne akut oder perakut aus einer milderen Akne heraus und geht mit Fieber und schwerem Krankheitsgefühl einher. Weitere diagnostische Kriterien sind die charakteristischen hämorrhagischen Ulzerationen der Haut an Brust und Rücken mit variablem Befall des Gesichts, eine Polyarthrit der großen Gelenke und stark erhöhte Entzündungsparameter. Auch Hepatomegalie, Erhöhung der Transaminasen und deutliche Gewichtsabnahme kommen vor. Als Ausdruck einer Knochenbeteiligung treten unterschiedlich lokalisierte osteolytische Läsionen auf (13-15). Die Acne fulminans kann erfolgreich mit einer Kombination aus Isotretinoin und Kortikosteroiden behandelt werden (13;14).

Gemäß Fachinformation von Isotretinoin zählen Arthralgien und Myalgien zu den sehr häufigen Nebenwirkungen, während das SAPHO-Syndrom nicht ausdrücklich als Neben-

8 Klemm P, Lange U: SAPHO-Syndrom: Ein Überblick und nosologische Differenzierung von 35 Krankheitsfällen. *Z Rheumatol* 2021; 80: 456-466.

9 Nguyen MT, Borchers A, Selmi C et al.: The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 254-265.

10 Liu S, Tang M, Cao Y, Li C: Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020; 12: 1759720X20912865.

11 Luzzati M, Simonini G, Filippeschi C et al.: SAPHO syndrome: the supposed trigger by isotretinoin, the efficacy of adalimumab and the specter of depressive disorder: a case report. *Ital J Pediatr* 2020; 46: 169.

12 Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, Del Giacco SR: SAPHO syndrome: current developments and approaches to clinical treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18: 35.

13 Alakeel A, Ferneiny M, Auffret N, Bodemer C: Acne fulminans: case series and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: e388-e392.

14 Jansen T, Romiti R, Plewig G: Acne fulminans: Schwere Akne mit ungewöhnlichem klinischen Verlauf. *Dtsch Arztlbl* 2000; 97: A 1533-1537.

15 Oranges T, Insalaco A, Diociaiuti A et al.: Severe osteoarticular involvement in isotretinoin-triggered acne fulminans: two cases successfully treated with anakinra. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e277-e279.



wirkung aufgeführt wird. Allerdings werden als sehr seltene Nebenwirkungen ein Aufflammen der Akne, Acne fulminans, Arthritis, Hyperostosen und entzündliche Darmerkrankungen genannt sowie Sakroiliitis als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit (1). Möglicherweise verbergen sich hinter solchen Berichten auch Fälle von nicht diagnostiziertem bzw. abortivem SAPHO-Syndrom.

Im vorliegenden Fall lässt sich nicht eindeutig klären, ob – induziert durch Isotretinoin – primär ein SAPHO-Syndrom mit exazerbierter Akne vorlag oder ob sich eine Acne fulminans mit für das SAPHO-Syndrom typischen Begleitsymptomen entwickelte. Der zeitliche Zusammenhang mit dem Ansetzen von Isotretinoin und der Besserung nach dessen Absetzen und unter antibiotischer und antiphlogistischer Therapie spricht für einen kausalen Zusammenhang. In der Literatur finden sich weitere kasuistische Berichte von SAPHO-Syndrom und Acne fulminans im Zusammenhang mit Isotretinoin (11;13;15;16). Dies deutet darauf hin, dass das SAPHO-Syndrom entweder eine direkte Nebenwirkung von Isotretinoin sein kann oder als Folge einer durch Isotretinoin verschlimmerten Akne auftreten könnte.

16 Karatas Togral A, Yildizgoren MT, Koryurek OM, Ekiz T: Can isotretinoin induce articular symptoms in sapho syndrome? West Indian Med J 2015; 64: 167-168.

### Zusammenfassung und Fazit

Auch in der Literatur werden einzelne Fälle berichtet, in denen unter Isotretinoin osteoartikuläre Veränderungen mit Osteitis der vorderen Brustwand sowie Sakroiliitis auftraten, die bei gleichzeitiger schwerer Akne zur Diagnose eines SAPHO-Syndroms führten (11;16). Diese Kasuistiken deuten ebenso wie der vorliegende Fallbericht auf die seltene Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges zwischen Isotretinoin und SAPHO-Syndrom hin. Bei Auftreten entsprechender Symptome nach Gabe von Isotretinoin sollte daher nicht nur die Acne fulminans als bekannte Nebenwirkung, sondern auch das SAPHO-Syndrom differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Im hier vorgestellten Fall führte die Beendigung der Isotretinoin-Therapie in Verbindung mit kurzzeitiger Gabe von Methylprednisolon, Clindamycin, topischer Erythromycin-Lösung und Ibuprofen zu einer Kontrolle der Symptomatik.

Bitte teilen Sie der AkdÄ Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website [www.akdae.de](http://www.akdae.de) melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
akdae@baek.de

# Unabhängige ärztliche Fortbildung – Entwicklungen in den USA Vorbild für Deutschland?

Zertifizierte ärztliche Fortbildung soll frei sein von Einflüssen der Industrie (1). Diese Empfehlung hat das Institute of Medicine in den USA bereits 2009 im Standardwerk zu Interessenkonflikten in der Medizin klar formuliert. Kürzlich haben zwei Institutionen in den USA den Einfluss der Industrie auf die ärztliche Fortbildung erneut zurückgedrängt.

So warnte die Inspektionsabteilung des US-amerikanischen Gesundheitsministeriums im November 2020 in einem sogenannten „Special Fraud Alert“ vor dem Risiko für Betrug und Missbrauch im Zusammenhang mit von der Industrie gesponserten Vortragsveranstaltungen, da sie leicht zur Verletzung eines Gesetzes gegen Korruption im Gesundheitswesen führen könnten, dem „Anti-Kickback Statute“ (2). Gemeint waren von der Industrie gesponserte Vortragsveranstaltungen, bei denen das Unternehmen den Referierenden ein Honorar zahlt und die oft auch eine geldwerte Leistung für die Anwesenden beinhalten, beispielsweise kostenlose Mahlzeiten. In den letzten drei Jahren haben pharmazeutische Unternehmer (pU) und Hersteller von Medizinprodukten (HvM) fast zwei Milliarden US-Dollar für Vortragshonorare ausgegeben (2).

Ein wichtiger Grund für die Einführung des „Anti-Kickback-Statute“ war, Patienten vor Empfehlungen von Ärzten zu schützen, die durch Zahlungen von der Industrie beeinflusst sind. Das „Anti-Kickback-Statute“ macht es zu einer Straftat, als Gegenleistung für die Vermittlung von Leistungen, die von staatlichen Krankenversicherungen wie Medicare und Medicaid erstattet werden, eine Vergütung zu erbitten, zu erhalten, anzubieten oder zu zahlen. Bei Verletzungen dieses Gesetzes droht eine Strafe von bis zu 100.000 US-Dollar und/oder bis zu zehn Jahren Gefängnis, sowohl für den Anbieter als auch den Empfänger. Die Inspektionsabteilung des Gesundheitsministeriums bezweifelt den Nutzen gesponserter Vortragsveranstaltungen und vermutet, dass sie vielfach nur darauf abzielen, den Verkauf von Produkten des Sponsors zu fördern – mitunter entgegen den Interessen der Patienten und auf Kosten der staatlichen Krankenversicherungen. Um die Identifikation von Veranstaltungen zu erleichtern, die das „Anti-Kickback-Statute“ verletzen, werden einige besonders verdächtige Charakteristika aufgeführt, die auch in Deutschland nützlich sein dürften, um fragwürdige Veranstaltungen zu erkennen:

- In den Vorträgen werden kaum substanzielle Informationen präsentiert.
- Bei den Veranstaltungen wird den Teilnehmenden Alkohol oder eine Mahlzeit von mehr als geringem Wert angeboten (insbesondere, wenn der Alkohol kostenlos ist).
- Die Veranstaltung findet nicht in einer Bildungseinrichtung statt, sondern beispielsweise in einem Restaurant, einem Theater oder in einer Sportanlage.
- Das Unternehmen sponsert viele Veranstaltungen zu demselben Thema oder Produkt, insbesondere in Situationen, in denen es keine relevanten neuen Informationen gibt.
- Die Referierenden oder Teilnehmenden besuchen mehrfach Vorträge zum selben Thema, auch zunächst als Referent, dann als Zuhörer.
- Zu den Teilnehmenden gehören Personen ohne nachvollziehbaren Grund für eine Teilnahme, z. B. Freunde oder Familienangehörige der Referierenden oder der Teilnehmenden.

**Schott, G.**  
**Baethge, C.**  
**Klemperer, D.**  
**Köbberling, J.**  
**Lempert, T.**  
**Ludwig, W.-D.**  
**Müller-Oerlinghausen, B.**  
**Schneider, B.**  
**Lieb, K.**

---

Das Institute of Medicine (IOM) ist eine unabhängige, gemeinnützige Organisation, die außerhalb der Regierungsorganisationen arbeitet, um Entscheidungsträgern und der Öffentlichkeit unabhängige und evidenzbasierte Entscheidungsgrundlagen anzubieten. Das IOM wurde 1970 gegründet und ist der gesundheitspolitische Arm der National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine.  
 Mehr dazu: <https://www.nap.edu>.

## Literatur

- 1 Committee on Conflict of Interest in Medical Research Education and Practice, Institute of Medicine: Lo B, Field MJ (Hrsg.): Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22942/>. 1. Aufl.; Washington D.C.: National Academies Press, 2009.
- 2 Department of Health and Human Services: Office of the Inspector General: Special Fraud Alert: Speaker programs: <https://oig.hhs.gov/fraud/docs/alertsandbulletins/2020/SpecialFraudAlertSpeakerPrograms.pdf> (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020). 16. November 2020.

- Die Auswahl der Referierenden erfolgt durch die Marketingabteilung des Unternehmens oder auf der Grundlage von Umsätzen, die durch die Verschreibung von Produkten des Unternehmens generiert werden.
- Das Unternehmen zahlt den Referierenden eine inadäquat hohe Summe oder eine Vergütung, die sich am Volumen des generierten Geschäfts orientiert.

Da die Inspektionsabteilung in den letzten 20 Jahren insgesamt nur sechs „Special Fraud Alerts“ herausgegeben hat, ist der aktuellen Warnung eine große Bedeutung beizumessen (2). Anlass war u. a. ein Gerichtsprozess gegen das Unternehmen Novartis wegen Verletzungen des „Anti-Kickback Statute“ aufgrund von Zahlungen in Höhe von mehr als 100 Mio. US-Dollar an Ärzte im Rahmen von fast 80.000 Vortragsveranstaltungen. Zur Beilegung des Prozesses erklärte sich Novartis im Juli 2020 bereit, 678 Mio. US-Dollar zu zahlen (3). In der Vergangenheit bekannt wurde beispielsweise auch ein Prozess gegen Warner-Lambert, in dem es um üppige Reisen als Bezahlung für Teilnehmende an Veranstaltungen zu Gabapentin in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten ging. Im Jahr 2004 willigte Warner-Lambert zur Beilegung des Prozesses in eine Zahlung von 430 Mio. US-Dollar ein (3). Ein aktueller Kommentar im Journal of the American Medical Association (JAMA) fordert, dass von der Industrie gesponserte Fortbildungen der Vergangenheit angehören sollten (4).

Gleichzeitig verschärfte das „Accreditation Council for Continuing Medical Education“ (ACCME) in den USA deshalb die Regeln zur Deklaration von Interessenkonflikten. Das ACCME überwacht die Akkreditierung von Anbietern ärztlicher Fortbildung in den USA. Anders als in Deutschland wird dort nicht jede Fortbildungsveranstaltung zertifiziert, sondern nur der Anbieter von Fortbildungsveranstaltungen. Der Präsident des ACCME, Graham McMahon, beschreibt ebenfalls im JAMA, dass Vertrauen essenziell für die ärztliche Fortbildung ist: Ärzte müssen sich ebenso wie Patienten und die Öffentlichkeit darauf verlassen können, dass Fortbildungen inhaltlich wissenschaftlich korrekt und frei vom Einfluss der Industrie sind (3). Auf dieser Grundlage wurden 1992 erstmals Regeln zur Zusammenarbeit von CME-Anbietern und Industrie veröffentlicht, die 2004 durch eine Verpflichtung zur Offenlegung von Interessenkonflikten geschärft wurden. Nun wurden die Regeln in einem zweijährigen Prozess unter Beteiligung verschiedener Interessenvertretungen erneut überarbeitet und im Dezember 2020 veröffentlicht. Zu den wichtigsten Änderungen gehören:

- eine Ausweitung des Personenkreises, die ihre Interessenkonflikte offenlegen müssen, zu dem nun alle gehören, die an der Planung oder Erstellung einer ärztlichen Fortbildung beteiligt sind
- eine Verlagerung der Verantwortlichkeit für die Deklaration der Interessenkonflikte auf die Anbieter ärztlicher Fortbildung (vorher: Fakultät oder individuelle Planer einer Fortbildung)
- eine Ausweitung des Zeitraums, für den Interessenkonflikte deklariert werden müssen, von 12 auf 24 Monate.

Die Verpflichtung Interessenkonflikte auch der Ehe- oder Lebenspartner offenzulegen, wurde dagegen aufgehoben. Angestellte oder Besitzer von pU oder HvM sind weiterhin von der Erstellung ärztlicher Fortbildungen ausgeschlossen (außer wenn sich ihr Beitrag auf Basiswissen beschränkt, die Fortbildung ein Thema behandelt, das keine Produkte

3 Adashi EY, Cohen IG: Industry-sponsored speaker programs-end of the line? JAMA 2021; 325: 1835-1836.

4 McMahon GT: Changes to the standards for integrity and independence in continuing medical education. JAMA 2021: Epub ahead of print.

Warner-Lambert war ein bekanntes US-amerikanisches Pharmaunternehmen, das im Jahr 2000 von Pfizer übernommen wurde.

Das „Aktionsbündnis Fortbildung 2020“ engagiert sich seit 2018 in Deutschland für unabhängige ärztliche Fortbildung. Unter der Seite <https://cme-sponsorfrei.de/> haben Ärzte Zugang zu hochwertiger und neutraler Fortbildung sowie zu einem umfassenden Informationswerkzeug zur Organisation und Durchführung pharmafreier Fortbildungen. Initiator des im Frühjahr 2018 gegründeten Aktionsbündnisses ist MEZIS e.V., Gründungsorganisationen sind die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und die Heidelberger Medizinakademie (HD Med).

ihres Unternehmens betrifft, oder sie ein Medizinprodukt demonstrieren). McMahon weist darauf hin, dass die Zuordnungen zunehmend schwierig geworden sind, beispielsweise weil aus medizinischen Fakultäten Start-up-Unternehmen gegründet werden.

In Deutschland ist eine Entwicklung wie in den USA mit dem Ziel einer unabhängigen ärztlichen Fortbildung bislang nicht zu erkennen: Aktuell wird ein diesbezüglicher Fortschritt beispielsweise durch Urteile von zwei Verwaltungsgerichten behindert, die Landesärztekammern zur Anerkennung von industriegesponserter Fortbildung verpflichten (5;6). Die Landesärztekammern haben gegen die Urteile jedoch Berufung eingelegt.

## Fazit

Verschiedene Institutionen in den USA arbeiten weiter daran, zertifizierte ärztliche Fortbildung frei von Einflüssen der Industrie zu halten. So warnte die Inspektionsabteilung des US-amerikanischen Gesundheitsministeriums vor Fortbildungsveranstaltungen, die von der Industrie gesponsert werden, weil sie mit einem Risiko für Betrug und Missbrauch verbunden sind. Gleichzeitig verschärfte die Behörde zur Akkreditierung von Anbietern ärztlicher Fortbildung in den USA die Regeln zur Deklaration von Interessenkonflikten. Gesponserte Fortbildung lässt das Produkt des Sponsors regelhaft gut aussehen (7), während die in Deutschland etablierten Nutzenbewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses für mehr als die Hälfte der neu eingeführten Medikamente keinen gesicherten Zusatznutzen feststellen können. Da diese Verzerrung unseren Patienten schadet, setzt sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) dafür ein, gesponserten ärztlichen Fortbildungen die CME-Anerkennung zu versagen. In die Fortbildungsordnungen der Ärztekammern sollten zur Forderung nach Unabhängigkeit von wirtschaftlichen Interessen strengere Kriterien mit einer größeren Verbindlichkeit aufgenommen werden, die bundesweit einheitlich gelten sollten. Kollegen empfehlen wir den Besuch von unabhängig finanzierten Fortbildungsveranstaltungen, die beispielsweise vom Aktionsbündnis Fortbildung 2020 aufgeführt werden (8) und auch von der AkdÄ angeboten werden (9).

## Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, keine Interessenkonflikte zu haben.

5 Verwaltungsgericht Hamburg: Urteil vom 20.09.2020 – 17 K 1326/20 – offenbar bisher nicht veröffentlicht.

6 Verwaltungsgericht München: Urteil vom 17.06.2021 – M 27 K 19.5022 – offenbar bisher nicht veröffentlicht.

7 Fugh-Berman A: Industry-funded medical education is always promotion. *BMJ* 2021; 373: n1273.

8 Aktionsbündnis Fortbildung 2020: <https://cme-sponsorfrei.de/>. Letzter Zugriff: 2. März 2022.

9 Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge der AkdÄ: <https://www.akdae.de/Fortbildung/index.html>. Letzter Zugriff: 2. März 2022.

Dr. med. Gisela Schott, MPH, Berlin  
Gisela.Schott@baek.de

Prof. Dr. med. Christopher Baethge, Köln

Prof. Dr. med. David Klempner, Regensburg

Prof. Dr. med. Johannes Köbberling, Wuppertal

Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Berlin

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin

Prof. Dr. med. Birke Schneider, Lübeck

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

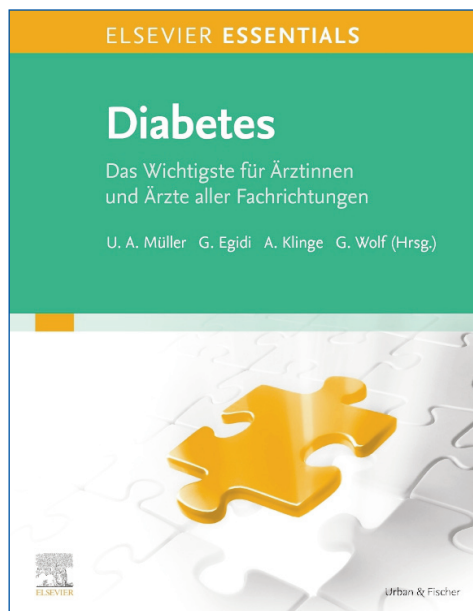
Dieser Artikel wurde am 28. März 2022 vorab online veröffentlicht.

# Praktische Anleitung zur Diabetestherapie von unabhängiger Seite

Im April 2021 erschien „Elsevier Essentials: Diabetes. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen“. Unter den Herausgebern sind drei Mitglieder der AkdÄ: Prof. Dr. med. habil. Ulrich A. Müller, Dr. med. Günther Egidi und Dr. med. Andreas Klinge.

Dieses Buch wurde für Hausärzte, Internisten und Ärzte aller Fachrichtungen und Diabetesberater geschrieben sowie für alle, die sich über das Fachgebiet Diabetologie informieren möchten. Autoren sind sowohl Diabetologen als auch Hausärzte und Diabetesberater.

Klinge, A.



Müller / Egidi / Klinge / Wolf  
 ELSEVIER ESSENTIALS  
 Diabetes. Das Wichtigste für Ärztinnen und  
 Ärzte aller Fachrichtungen  
 1. Auflage 2021  
 ISBN: 978-3-437-21421-9  
 Verlag: Urban & Fischer/Elsevier

Das Buch enthält in 15 Kapiteln auf gut 140 Seiten das Wichtigste zu Diagnose, Klassifikation, Behandlung und Schulung. Enthalten sind viele praktische Tipps für die Versorgung von Menschen mit einem Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie. Einzelne Kapitel widmen sich der Behandlung von akuten und chronischen Komplikationen des Diabetes mellitus sowohl im ambulanten wie auch im stationären Setting.

2020 wurde das Update der Nationalen Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes fertiggestellt. Die AkdÄ war durch drei Mitglieder an der Überarbeitung und Aktualisierung beteiligt. Alles was an der Leitlinie neu und wichtig ist, wurde in „Essentials Diabetes“ aufgenommen. Änderungen gibt es für die Auswahl der Antidiabetika. Einige neue Antidiabetika haben Vorteile bei der Verminderung kardiovaskulärer und renaler Endpunkte. Die Personen, die von diesen einen Nutzen erwarten dürfen, sind gut definiert.

Die Ziele der Diabetestherapie wurden weiter differenziert und für ältere Menschen noch mehr gelockert.

Die partizipative Entscheidungsfindung gewinnt weiter an Bedeutung und ist in die Leitlinie und dieses Buch übernommen worden, so wie es sich der Nestor der modernen, evidenzbasierten Diabetologie, Michael Berger schon vor 20 Jahren gewünscht hatte.

## Interessenkonflikte

Der Autor ist Mitherausgeber des rezensierten Buches. Er gibt an, keine weiteren Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Andreas Klinge, Hamburg  
 klinge@diabetes-eidelstedt.de

# T-Rezept: BfArM informiert über Änderungen bei der Verschreibung von Lenalidomid-haltigen Arzneimitteln

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informierte im Februar 2022 über Änderungen beim T-Rezept.

Das T-Rezept ist ein zweifacher Belegsatz, bestehend aus einem Deckblatt (Teil I) und einer Durchschrift (Teil II), der für die Verordnung von Lenalidomid-, Pomalidomid- und Thalidomidhaltigen Arzneimitteln verwendet werden muss (Abbildung 1).

Abbildung 1 zeigt die Vorder- und Rückseite des Teil I eines T-Rezepts. Die Vorderseite (links) enthält ein Formular mit verschiedenen Feldern für Patientendaten, Versicherungsdaten, Arztinformationen und eine Rezeptnummer. Die Rückseite (rechts) ist größtenteils leer und enthält nur einen Stempelbereich für die Apotheke und eine Vermerke der Krankenkasse. Ein großer 'MUSTER' Wasserzeichen ist über beide Seiten gelegt.

Abbildung 1: Vorder- und Rückseite des Teil I eines T-Rezepts (1)

Auf einem T-Rezept muss der verordnende Arzt durch Ankreuzen bestätigen, dass:

- alle Sicherheitsbestimmungen eingehalten werden und dem Patienten das medizinische Informationsmaterial ausgehändigt wurde,
- die Verordnung entweder „In-Label“ oder „Off-Label“ erfolgt.

Aufgrund des Patentablaufs sind seit März 2022 Lenalidomid-Generika in Deutschland verfügbar. Apotheken sind aufgrund der Verträge nach § 130a Absatz 8 SGB V zwischen einzelnen pharmazeutischen Unternehmen und den gesetzlichen Krankenkassen (sogenannte Rabattverträge) verpflichtet, anstelle des verordneten Arzneimittels ein preisgünstigeres bzw. rabattiertes Arzneimittel abzugeben. Dadurch wurde eine Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (§ 3a AMVV) notwendig. Die Gebrauchsinformation wird demnach zukünftig nicht mehr vom verordnenden Arzt zur Verfügung gestellt, sondern in Form der Packungsbeilage durch die Apotheke ausgehändigt, die das Arzneimittel abgibt. Die ärztliche Verpflichtung, den Patienten Schulungsmaterial bezüglich der teratogenen Risiken Lenalidomid-haltiger Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, bleibt bestehen. Harmonisiertes Schulungsmaterial für die Generika steht entsprechend auf der Seite des BfArM zur Verfügung: ein Leitfaden, eine Checkliste und ein Kommunikationsplan (2).

Um die Versorgung der Patienten mit lenalidomidhaltigen Arzneimitteln sicherzustellen bleiben die bisherigen Vordrucke für T-Rezepte weiterhin gültig. Lenalidomid-Generika können daher auf allen ausgegebenen T-Rezepten rechtssicher verschrieben werden.

## Literatur

- 1 [https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/\\_FAQ/T-Register/Ausfuellen-eines-T-Rezepts/faq-liste.html](https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/_FAQ/T-Register/Ausfuellen-eines-T-Rezepts/faq-liste.html).
- 2 [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/\\_functions/Schulungsmaterial\\_Formular.html;jsessionid=8BAA7E9950918989491A7A6926F27D3E.intranet232](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html;jsessionid=8BAA7E9950918989491A7A6926F27D3E.intranet232).



Die verschreibenden Ärzte **müssen** allerdings auf allen im Umlauf befindlichen T-Rezepten **den Satzteil** „...sowie die aktuelle Gebrauchsinformation des entsprechenden Fertigarzneimittels...“ im zweiten Pflichtfeld **streichen**, sofern sie den Austausch des verschriebenen Arzneimittels nach der Aut-idem-Regelung ermöglichen möchten (Abbildung 2). Sie haben den Patienten dann aufgrund der geänderten Rechtsgrundlage **nur noch das notwendige medizinische Informationsmaterial** gemäß der Fachinformation auszuhändigen, jedoch **nicht mehr die Gebrauchsinformation** des verschriebenen Fertigarzneimittels.

Abbildung 2: Vorgehen beim erlaubten Aut-idem-Austausch (1)

Ein **Ausschluss des Aut-idem-Austausches** obliegt weiterhin dem verordnenden Arzt und kann durch eine namentliche Verordnung des gewünschten Arzneimittels und Ankreuzen des Aut-idem-Feldes initiiert werden. Auch in diesem Fall **muss der Satzteil** „...sowie die aktuelle Gebrauchsinformation des entsprechenden Fertigarzneimittels...“ im zweiten Pflichtfeld **gestrichen** werden (Abbildung 3).

Abbildung 3: Vorgehen beim Ausschluss des Aut-idem-Austausches (1)



Mit dieser Verfahrensweise wird zudem sichergestellt, dass die in hoher Anzahl im Umlauf befindlichen sowie im BfArM noch vorrätig gehaltenen T-Rezeptvordrucke ihre Gültigkeit behalten und damit die Versorgung der Patienten lückenlos gewährleistet werden kann.

Eine Verschreibung auf einem T-Rezept ist weiterhin bis zu sechs Tagen nach dem Tag ihrer Ausstellung gültig (vgl. § 3a Abs. 4 AMVV). Verordnungen im Rahmen des Entlassmanagements dürfen – auch bei T-Rezepten – nur innerhalb von drei Werktagen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen beliefert werden.

Weitere Informationen zum T-Rezept finden Sie beim [BfArM](#).

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
AVP@baek.de

## Neuer Vorstand der AkdÄ gewählt

Im Dezember 2021 fand die turnusmäßige Wahl des Vorstandes der AkdÄ statt. Der Vorstand der AkdÄ umfasst sieben Mitglieder. Fünf Mitglieder des Vorstandes werden aus dem Kreis der ordentlichen Mitglieder der AkdÄ durch die ordentlichen Mitglieder gewählt. Weitere zwei Mitglieder des Vorstandes werden vom Vorstand der Bundesärztekammer (BÄK) und vom Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) unmittelbar benannt. Dem neuen Vorstand der AkdÄ gehören an:

### Vorsitzender:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

### Stellvertretender Vorsitzender:

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer

### Weitere Vorstandsmitglieder:

Dr. med. Johannes Grundmann (Vertreter BÄK)

Dr. med. Andreas Klinge

PD Dr. med. Martina Pitzer

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher

Dr. med. Sibylle Steiner (Vertreterin KBV)

Vorsitzender des Vorstandes ist weiterhin der Internist mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie **Professor Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig**, Berlin, der dem Vorstand schon seit dem Jahr 2000 angehört und seit 2006 Vorsitzender der AkdÄ ist. Professor Ludwig hat am Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin promoviert, wurde 1994 auf eine C3-Professur berufen am Universitätsklinikum Rudolf Virchow (Bereich Berlin-Buch) und war von 2009 bis 2017 Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Tumorimmunologie und Palliativmedizin im HELIOS Klinikum Berlin-Buch. Seit 2019 ist er in einer Praxis für Hämatologie und Onkologie in Berlin-Mitte ärztlich tätig. Seit 1991 ist Prof. Ludwig Mitarbeiter und seit 2006 Mitherausgeber des unabhängigen Arzneimittelbulletins „Der Arzneimittelbrief“ sowie Fachredakteur für das Gebiet Arzneimitteltherapie des Deutschen Ärzteblattes. Als Vertreter der europäischen Ärzteschaft ist er seit 2013 Mitglied im Management Board der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und seit 2021 Vorsitzender der „Pharmaceutical Group“ des „The Standing Committee of European Doctors“ (CPME). Dem wissenschaftlichen Beirat des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gehört er seit 2016 an.

Zu seinem Stellvertreter wurde **Professor Dr. med. Bernd Mühlbauer**, Bremen, gewählt. Er gehört seit 2010 dem Vorstand der AkdÄ an. Er ist Facharzt für Klinische Pharmakologie, Pharmakologie und Toxikologie und hat 1994 die Habilitation und Venia Legendi für das Fach Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Tübingen über die Regulation der Nierenfunktion durch das renale Dopaminsystem erhalten. Seit 2001 leitet er das Institut für Pharmakologie des Klinikum Bremen-Mitte im Gesundheit Nord – Klinikverbund Bremen.

Wiedergewählt in den Vorstand der AkdÄ wurde **Frau Privatdozentin Dr. med. Martina Pitzer**. Sie gehört dem Vorstand seit 2012 an. Die Fachärztin für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie habilitierte im Jahr 2012 im Fach Kinder- und Jugendpsychiatrie



Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig



Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer



PD Dr. med. Martina Pitzer

und Psychotherapie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Seit 2018 ist sie Klinikdirektorin an der Vitos Klinik Rheinhöhe, Eltville.

Als neue Mitglieder gehören außerdem Professor Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher und Dr. med. Andreas Klinge dem Vorstand an.

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher** ist Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Neonatologie, Kinder-Nephrologie, Spezielle Pädiatrische Intensivmedizin, Fachkunde Laboruntersuchungen (im Gebiet Kinderheilkunde). Er habilitierte im Jahr 1982 in Experimenteller Pharmakologie an der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg und bekleidete C2- bzw. C4-Professuren an den Universitäten Essen und Gießen. Zwischen 1998 und 2019 war er Professor (C4) für Kinderheilkunde, Direktor der Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Er ist Mitglied der AkdÄ seit 2008 und Ehrendoktor der Universität Pécs, Ungarn, seit 2004.

**Dr. med. Andreas Klinge** ist Facharzt für Innere Medizin und niedergelassener Internist und Diabetologe in einer Gemeinschaftspraxis in Hamburg-Eidelstedt. Er ist seit 2018 Mitglied der AkdÄ.

Neu im Vorstand der AkdÄ ist auch **Dr. med. Johannes Grundmann**, Bremen, als Vertreter der BÄK. Er ist Facharzt für Innere Medizin und war bis 2018 als Internist niedergelassen in hausärztlicher Gemeinschaftspraxis in Bremen-Gröpelingen. Seit Juni 2021 ist er Präsident der Ärztekammer Bremen.

Als Vertreterin der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) gehört **Frau Dr. med. Sibylle Steiner, MBA**, Berlin, weiterhin dem Vorstand der AkdÄ an. Sie ist Ärztin und seit 2013 Dezernentin für Ärztliche und Veranlasste Leistungen bei der KBV.

Nach 14 Jahren im Amt nicht mehr zur Wahl angetreten war der bisherige Stellvertreter des Vorsitzenden der AkdÄ, Professor Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling.

Die AkdÄ wurde zum 01.01.2022 als Bereich „Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft“ in die Organisationsstruktur der BÄK eingegliedert. Leiterin des Bereichs ist seit Februar 2022 **Frau Dr. med. Gisela Schott, MPH**. Sie ist Fachärztin für Innere Medizin und Magistra Public Health. Seit 2004 hat sie verschiedene Arbeitsbereiche in der Geschäftsstelle der AkdÄ betreut. Außerdem arbeitet sie weiterhin klinisch, aktuell in einer großen Notaufnahme einer Berliner Klinik. Der Bereich AkdÄ ist der Ärztlichen Geschäftsführung zugeordnet, Ärztliche Geschäftsführerin ist seit 2020 Frau Dr. med. Katrin Bräutigam.

Näheres zu den Strukturen kann der Homepage der BÄK entnommen werden:

<https://www.bundesaerztekammer.de/ueber-uns/geschaeftsstelle-der-baek/organisation/>.

An den Aufgaben der AkdÄ ändert dies nichts: Die AkdÄ erhält weiterhin mittels Statut Aufgaben vonseiten der BÄK und informiert die Ärzteschaft vielfältig und aktuell über rationale Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit (1). Die Aufgaben und Tätigkeiten der AkdÄ sind im Tätigkeitsbericht der Bundesärztekammer aufgeführt (2). Mit den aktuellen Leitfäden bietet sie pharmakotherapeutische Problemlösungen auf der Basis validierter und klinisch relevanter Forschungsergebnisse.

Weiterhin müssen unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß ärztlicher Berufsordnung der AkdÄ mitgeteilt werden. Mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unterhält die AkdÄ den Ärzteausschuss Arzneimittelsicherheit und eine Datenbank zur Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Die AkdÄ ist nach Arznei-



Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher



Dr. med. Andreas Klinge



Dr. med. Johannes Grundmann



Dr. med. Sibylle Steiner, MBA



Dr. med. Gisela Schott, MPH

## Literatur

- <https://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Statuten/index.html>.
- <https://www.bundesaerztekammer.de/ueber-uns/taetigkeitsbericht/>.

mittelgesetz (AMG § 62) Stufenplanbeteiligte und veranstaltet und wirkt mit an ärztlichen Fortbildungsveranstaltungen.

Geändert hat sich auch das Redaktionskollegium von AVP: Frau Dr. med. Gisela Schott ersetzt Frau Dr. med. Katrin Bräutigam. Sie hat bereits mehrere Artikel zu den wichtigen Themenbereichen „Interessenkonflikte“ und „Unabhängigkeit und Transparenz“ sowie „Post-Marketing-Studien“ und „Anwendungsbeobachtungen“ für AVP verfasst (3-8). Auch im aktuellen Heft findet sich ein Artikel von Schott et al., der die aktuellen Entwicklungen in den USA hinsichtlich der Unabhängigkeit ärztlicher Fortbildungen vorstellt (9).

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
AVP@baek.de

- 3 Klemperer D, Schott G, Aly F, Lieb K: Medizinische Apps: Vorsicht vor dem Einfluss kommerzieller Interessen der Hersteller. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)*; 46: 92-96.
- 4 Schott G, Aly F, Lieb K: Manipulation medizinischer Software: US-amerikanisches Unternehmen bekennt sich schuldig. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 203-204.
- 5 Schott G, Lieb K, Ludwig WD: Wege zur Unabhängigkeit von kommerziellen Interessen in der Medizin – der Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 205-206.
- 6 Schott G, Ludwig WD, Lieb K: Anwendungsbeobachtungen: Erkenntnisgewinn ist gering. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 207-209.
- 7 Schott G, Klemperer D, Lieb K: Finanzierung von gesundheitlicher Selbsthilfe durch pharmazeutische Unternehmer. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2021; 48: 57-58.
- 8 Schott G, Klemperer D, Lieb K: Arzneimittel: Sinnvolle Studien nach der Zulassung. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2021; 48: 130-135.
- 9 Schott G et al.: Unabhängige ärztliche Fortbildung – Entwicklungen in den USA Vorbild für Deutschland? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2022; vorab online.

## Verleihung der Ernst-von-Bergmann-Plakette an Herrn Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig prägt seit Jahrzehnten den Kampf für eine rationale Arzneimitteltherapie in Deutschland. Seit über 20 Jahren ist er im Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) tätig, seit 2006 als deren Vorsitzender. Er engagiert sich sowohl national als auch seit 2013 auf europäischer Ebene als Vertreter der europäischen Ärzteschaft im Management Board der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Hier hat er seit 2021 auch den Vorsitz der „Working Group on Pharmaceuticals“ des „Standing Committee of European Doctors (CPME)“ übernommen.

Die ärztliche Fort- und Weiterbildung ist ihm ein wichtiges Anliegen, insbesondere die unabhängige Information zu Arzneimitteln. Regelmäßig hält er Vorträge, auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ. Zum breiten Spektrum seiner Themen gehören nicht nur Informationen zur rationalen Arzneimitteltherapie, aktuell beispielsweise zur Prophylaxe und Therapie von COVID-19, sondern auch zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), zum Umgang mit Interessenkonflikten, zu Lieferengpässen bei Arzneimitteln und zu aktuellen Entwicklungen bei den Biosimilars.



Übergabe der Ernst-von-Bergmann-Plakette – Prof. Ludwig, Dr. Grundmann

Foto: Berger/BAK

Prof. Ludwig ist seit 1991 Mitarbeiter und seit 2006 Mitherausgeber des Bulletins „DER ARZNEIMITTELBRIEF“, in dem kritisch und unabhängig über Arzneimittel informiert wird. Außerdem ist er seit 2017 Mitherausgeber des Arzneiverordnungs-Reports, der jährlich unabhängig und ausführlich über die ärztlichen und zahnärztlichen Arzneiverordnungen in Deutschland berichtet. Innerhalb der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion

des Deutschen Ärzteblattes ist er seit 2006 Fachredakteur für das Gebiet „Innere Medizin, Hämatologie und Arzneimitteltherapie“. Dem wissenschaftlichen Beirat des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gehört er seit 2016 an.

Innerhalb des Förderprogramms „Integration durch Qualifizierung“ des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) und des Europäischen Sozialfonds (ESF) bietet er Seminare zur Förderung ausländischer Ärztinnen und Ärzte an. Das Programm hat sich die Verbesserung der Arbeitsmarktintegration von Erwachsenen mit Migrationshintergrund zum Ziel gesetzt.

Prof. Ludwig hat am Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin promoviert, wurde 1994 auf eine C3-Professur am Universitätsklinikum Rudolf Virchow (Bereich Berlin-Buch) berufen und war von 2009 bis 2017 Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Tumormunologie und Palliativmedizin im HELIOS Klinikum Berlin-Buch, wo er sich auch um die ärztliche Fort- und Weiterbildung verdient gemacht und zahlreiche Dissertationen betreut hat. Seit 2019 arbeitet er in einer Schwerpunktpraxis Hämatologie Onkologie in Berlin-Mitte.

Für sein umfangreiches Engagement für die deutsche Ärzteschaft sowie als Dank für seine Tätigkeit in der ärztlichen Fort- und Weiterbildung wurde Prof. Ludwig am 8. April 2022 mit der Ernst-von-Bergmann-Plakette geehrt.

Vorstand und Bereichsleitung gratulieren Herrn Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig herzlich zu dieser Ehrung und danken für die langjährige erfolgreiche Zusammenarbeit und Verbundenheit mit der AkdÄ.

Im Namen des Vorstands der AkdÄ und der Mitarbeiter des Bereichs  
Dr. med. Gisela Schott, MPH  
Leiterin Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

akdae@baek.de

Dieser Artikel wurde am 25. Mai 2022 vorab online veröffentlicht.



## Nachruf Professor Dr. rer. nat. Gerd Glaeske

Herr Professor Dr. rer. nat. Gerd Glaeske ist am 27. Mai 2022 im Alter von 77 Jahren nach schwerer Krankheit in Hamburg verstorben.

Professor Glaeske hat sich in besonderer Weise in der Versorgungsforschung und der Gesundheitspolitik verdient gemacht. Sein Engagement galt insbesondere der Arzneimittel-anwendungs-forschung. Unnachgiebig und medienwirksam verfolgte er sein Ziel, die Versorgungsqualität und -sicherheit der Patienten mit Arzneimitteln zu optimieren. Durch zahlreiche Interviews und Stellungnahmen zu arzneimittelbezogenen, aber auch sonstigen gesundheitlichen Fragen in Fernsehen, Radio und Printmedien war Glaeske einer breiten Öffentlichkeit bekannt geworden. Häufig waren dabei seine Aussagen streitbar, pointiert, kontrovers, und spalteten deshalb das Fachpublikum.



Quelle: <https://www.uni-bremen.de>

Gerd Glaeske studierte Pharmazie in Aachen und Hamburg. Er promovierte in pharmazeutischer Chemie mit den weiteren Prüfungsfächern Wissenschaftstheorie und Pharmakologie. Im Jahr 1981 wurde er Mitarbeiter am Bremer Institut für Sozialmedizin und Präventionsforschung (BIPS), später auch Abteilungsleiter der Arzneimittel-epidemiologie unter der Institutsleitung von Prof. Dr. Eberhard Greiser.

Von 1988 bis 1992 war er Leiter des Pharmakologischen Beratungsdienstes der AOK Mettmann, wo er erstmalig Analysen mit Daten der gesetzlichen Krankenversicherung durchführte und auf Fehlentwicklungen im Gesundheitswesen hinwies. Dies wird als der Beginn der Versorgungsforschung in Deutschland angesehen, für deren Etablierung Gerd Glaeske sich stark engagierte, wichtige Beiträge leistete und ein breites, universitäres Netzwerk mitentwickelte. Von 1992 bis 1996 arbeitete Gerd Glaeske erst als Leiter des Pharmakologischen Beratungsdienstes der Ersatzkassenverbände (VdAK/AEV) und danach als Leiter der Abteilung der Verbandspolitik und Grundsatzfragen der medizinischen Versorgung, Verband der Angestellten Krankenkassen e.V. (VdAK) in Siegburg. Zur BARMER Ersatzkasse in Wuppertal wechselte er im Jahr 1996 als Leiter der Abteilung für medizinisch-wissenschaftliche Grundsatzfragen. Im Rahmen seiner Tätigkeit bei den gesetzlichen Krankenkassen engagierte er sich kontinuierlich für die Verbesserung der Versorgung mit Arzneimitteln und die Reduktion von Über-, Unter- und Fehlversorgung.

Im Jahr 1999 übernahm Gerd Glaeske eine Stiftungsprofessur für Arzneimittel-anwendungs-forschung am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) an der Universität Bremen und leitete die Forschungseinheit „Arzneimittelberatung und Arzneimittelinformation“. Ab 2007 übte er die Position des Co-Leiters der Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung am ZeS aus sowie später der Abteilung Gesundheit, Pflege und Alterssicherung des SOCIUM der Universität Bremen.

Von 2003 bis 2009 war Gerd Glaeske vom Bundesgesundheitsminister einberufenes Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen, seit 2003 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundeszentrale für gesundheitliche



Aufklärung (BZgA), und von 2007 bis zu seinem Rücktritt am 25. März 2008 Mitglied und Vorsitzender im wissenschaftlichen Beirat des Bundesversicherungsamt zur Erstellung eines Gutachtens zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich. Ab 2009 war Gerd Glaeske vom österreichischen Bundesminister für Gesundheit berufenes Mitglied der Kommission für rationale Arzneimitteltherapie und bis 2013 Mitglied in der Betäubungsmittel-Kommission des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Gerd Glaeske war Mitbegründer und langjähriges Vorstandsmitglied des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung (2006–2014). Seit 2005 war er nach vierjähriger Tätigkeit als 1. Vorsitzender der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel Epidemiologie (GAA) Berater des Vorstands.

Seit 2017 war Professor Glaeske wissenschaftlicher Leiter des von der Universität Bremen und der Krankenkasse BKK24 gegründeten „Länger besser leben.“-Instituts, das sich mit Prävention und Gesundheitsförderung beschäftigt.

Gerd Glaeske publizierte zahlreiche Artikel zur Arzneimittelpolitik und zur Qualität der Arzneimittelversorgung, war Autor und Mitautor sowie pharmakologischer Berater von Arzneimittel-Publikationen wie u. a. „Bittere Pillen“, „Handbuch Medikamente“ und „Handbuch Selbstmedikation“ der Stiftung Warentest. Er war darüber hinaus jahrelanger Herausgeber des BARMER GEK Arzneimittelreports und des Innovationsreports des SOCIUM und der Techniker Krankenkasse, und leistete dadurch einen wichtigen Beitrag für die Nutzung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung.

Die Versorgungsforschung und die Gesundheitspolitik in Deutschland haben einen wichtigen Mitstreiter und kritischen Gesprächspartner verloren. In Gedanken sind wir bei seinen Nächsten, seiner Familie und seinen Freunden.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
AVP@baek.de

# Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

(<https://www.akdae.de/Fortbildung/Kalender/index.html>)

## Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Vorsitzender der AkdÄ

Dr. med. G. Schott, Leiterin des Bereichs AkdÄ

## Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Landesärztekammer Thüringen und der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen im Rahmen der Medizinischen Fortbildungstage Thüringen

15.06.2022, 15.00-18.00 Uhr

**Veranstaltungsort:** Kaisersaal Erfurt, Futterstraße 15-16, 99084 Erfurt

## Wissenschaftliches Programm:

15.00–18.00 Uhr	<p><b>Polypharmazie und Deprescribing</b> Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer</p> <p><b>Aktionsplan AMTS des BMG – Ziele, Herausforderungen und Erfolge</b> Dipl.-Pharm. Birgit Vogt</p> <p><b>Individuelle Dosierung und Medikationsfehler bei Kindern</b> Prof. Dr. med. Wolfgang Rascher</p>
-----------------	--

**Moderation:** Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer

**Link zum Programm:** [http://medizinische-fortbildungstage.org/files/content/Programme%202022/Programm\\_Arzneimittelkommission.pdf](http://medizinische-fortbildungstage.org/files/content/Programme%202022/Programm_Arzneimittelkommission.pdf)

Mit 4 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Thüringen zertifiziert.

## Ärztetkongress digital 2022

### Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ mit der Bezirksärztekammer Nordwürttemberg

23.07.2022, 16.30–18.00 Uhr

**Live-Online-Veranstaltung**

## Wissenschaftliches Programm:

16.30–18.00 Uhr	<p><b>COVID-19: Aktueller Kenntnisstand zur medikamentösen Therapie und zu den Impfstoffen gegen SARS CoV-2</b> Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig</p> <p><b>Therapie des Typ-2-Diabetes - Mit welchen Zielen und womit?</b> Dr. med. Andreas Klinge</p>
-----------------	---

**Moderation:** Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

## Kooperation zwischen der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker

07.12.2022, 19.30–21.00 Uhr

### Wissenschaftliches Programm:

19.30–21.00 Uhr	<b>Aktuelle Aspekte einer sicheren Pharmakotherapie</b> <b>Neue Arzneistoffe des Jahres 2022</b> Sven Siebenand (Apotheker) <b>Aktuelle Informationen zu Arzneimittelrisiken</b> Dr. med. Ursula Köberle (Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, AkdÄ)
-----------------	--

**Moderation:** Dr. med. Matthias Brockstedt, Ärztekammer Berlin

Mit 2 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Berlin zertifiziert.

Mit 2 CPK-Punkten von der Apothekerkammer Berlin zertifiziert.

### Auskunft und Organisation:

Karoline Luzar

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin Tel.: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555

E-Mail: [Fortbildung@akdae.de](mailto:Fortbildung@akdae.de), [www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Die Vorträge stehen Ihnen auf der Internetseite der AkdÄ zur Verfügung: <https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/>.



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. 40 ordentliche und etwa 140 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt.

Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit dieser Publikation.

## Impressum

### Herausgeber

Bundesärztekammer

### Redaktion

Prof. Dr. med. Michael Freitag  
Dr. med. Hans Harjung  
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer  
Dr. med. Ulrich Rosien  
Dr. med. Michael Zieschang (V. i. S. d. P.)

### Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev  
Dr. med. Gisela Schott, MPH  
Joachim Jordan (Online-Realisierung)  
Dipl.-Biol. Henry Pacht (Grafik & Layout, Satz)  
Sonja Schulze (Sekretariat)

### Anschrift der Redaktion

Bundesärztekammer

Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon: 030 400456-500  
Telefax: 030 400456-555  
E-Mail: avp@akdae.de

ISSN 0939-2017



Arzneiverordnung in der Praxis  
ist Mitglied der International  
Society of Drug Bulletins  
([www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org))

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis fehlen sollte.

Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Die Zeitschrift, einschließlich ihrer Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Dies gilt auch für sonstige Rechte des geistigen Eigentums insbesondere an Abbildungen, Mustern oder Berechnungen, sofern nicht Sondervereinbarungen bestehen. Jede ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung. Eine kommerzielle Nutzung ist hiermit ebenfalls ausgeschlossen.

Die in diesem Werk verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2022

