

PHARMAZEUTISCHE PZ ZEITUNG

DIE ZEITSCHRIFT DER DEUTSCHEN APOTHEKER

5 2022

5600 / 167. JAHRGANG / 3. FEBRUAR 2022 / ISSN 0031-7136 WWW.PHARMAZEUTISCHE-ZEITUNG.DE

AVOXA 
Mediengruppe Deutscher Apotheker

PHARMAKOTHERAPIE: WELCHEN EINFLUSS HAT DIE EPIGENETIK?

AB 8. FEBRUAR

Apotheken starten Covid-19-Impfungen

NEU AUF DEM MARKT

Amivantamab, Diroximelfumarat,
Idecabtagen vicleucel

COVID-19

Wann sich Genesene impfen lassen sollen





Jetzt geht's los

Erinnern Sie sich noch an die ersten, anfangs zaghaften Diskussionen über mögliche Covid-19-Impfungen in Apotheken? Vor gut einem Jahr kam die Idee erstmals in Deutschland auf, viele stempelten diesen Gedanken aber zunächst als undenkbar ab. Wegen der anfänglichen Impfstoffknappheit war zunächst nicht die Zahl der impfenden Personen entscheidend, sondern vor allem die Verfügbarkeit der Vakzinen, um die Impfkampagne ins Rollen zu bringen. So dachte die Politik über die Einbindung der Apotheken auch eigentlich erst seit Mitte November 2021 ernsthaft nach, als erneut eine heftige Coronawelle über das Land schwappte. Plötzlich wurden alle Hände gebraucht, die eine Impfung verabreichen können. Dann ging es schnell: Die Ampelkoalition legte zügig Gesetzentwürfe vor, um das Infektionsschutzgesetz entsprechend zu ändern, sodass auch Impfungen in den Apotheken möglich wurden. Am 12. Dezember 2021 trat das dafür zugrunde liegende Impfpräventionsgesetz in Kraft.

Nun, knapp zwei Monate später, sind die Vorbereitungen in und um die Apotheken so weit abgeschlossen. Diese Woche haben Apotheken erstmalig Covid-19-Impfstoffe über den Großhandel für die eigenen Impfungen in der Offizin bestellt. Ab dem 7. Februar sollen die Impfstoffe in die Apotheken geliefert werden, ab dem 8. Februar können die Apotheken schließlich mit den ersten Impfungen loslegen (lesen Sie dazu Seite 6).

Für die neue Aufgabe haben sich in den vergangenen Tagen zudem viele Fragezeichen aufgelöst: Die Bundesapothekerkammer hat eine Leitlinie veröffentlicht, an der sich impfende Apotheker nun orientieren können (Seite 25). Bei der Impfstoffbestellung werden keine Unterschiede zwischen Arztpraxen und Vor-Ort-Apotheken gemacht. Auch das Raumproblem, mit dem sich viele Apotheken konfrontiert sehen, wenn sie impfen wollen, kann flexibel gehandhabt werden, sodass auch in externen Räumlichkeiten geimpft werden kann. Vielerorts dürfen Apotheker sogar in Alten- und Pflegeheimen impfen (Seite 7). Spannend wird jetzt, wie viele Apotheken gleich in der ersten Woche starten und wie die Erfahrungen der ersten Covid-19-Impfungen in der Offizin aussehen werden.

Charlotte Kurz
Redakteurin Politik und Wirtschaft



Ab dem 8. Februar können die Apotheken mit Covid-19-Impfungen starten. Bereits in dieser Woche konnten die Offizinen dafür erstmals die Coronavirus-Impfstoffe für den eigenen Bedarf bestellen. Dabei gelten dieselben Konditionen wie für die Arztpraxen.

Seite 6

POLITIK & WIRTSCHAFT

Ab 8. Februar 6

Apotheker impfen gegen Covid-19

Apotheken dürfen in externen Räumen und Heimen impfen 7

Testen und Impfen 8

Inwieweit dürfen Apotheken werben?

Genesene mit Booster 10

Neue Vorgaben für Impfzertifikate

Gematik-Beschluss 12

Keine Null-Retax bei E-Rezepten

SMC-B-Ausgabe 14

Gematik beschließt Kompromiss

PGEU-Umfrage 16

Arzneimittel-Mangel kostet Vertrauen

So rechnen Apotheken PoC-NAT-Tests ab 16

PHARMAZIE

Neu auf dem Markt 18

Im Januar fünf Neue

Covid-19-Mittel: Paxlovid ist zugelassen 23

Blähungen 24

Zu viel Luft im Darm

Neue BAK-Leitlinie regelt Details zur Covid-Impfung in der Apotheke 25



Vor allem Nichtraucher sind von der Lungenkrebsform mit Exon-20-Insertion betroffen. Erstmals ist mit dem Antikörper Amivantamab eine zielgerichtete Therapie verfügbar. Er ist einer von fünf Arzneistoffen, die im Januar auf den Markt kamen. Zwei weitere sind ein Fumarat der zweiten Generation und eine CAR-T-Zelltherapie.

Seite 18



Die Fortschritte in der epigenetischen Forschung haben Einzug in die Pharmakotherapie gefunden. Die Epigenetik könnte zu einem wichtigen Element der stratifizierten personalisierten Medizin werden.

Seite 26

TITEL

Pharmakotherapie 26

Welchen Einfluss hat die Epigenetik?

Titelillustration: © Thomas Ganter

MEDIZIN

Covid-19 32

Wann sich Genesene impfen lassen sollen

Omikron-Impfstoffe gehen in klinische Testung 34

Covid-19 35

Interferon-Antwort erklärt milde Verläufe

Neue Daten 36

Long Covid bei Geimpften seltener

Krebspatienten: Pandemie bremsst Versorgung aus 37

MAGAZIN

Ohropax 38

Schutz vor dem Gesang der Sirenen

MITGLIEDS-ORGANISATIONEN

Kammern und Verbände 46

Nachrichten anderer Organisationen 50

Personalien 52

PZ-SERVICE

AMK Nachrichten 61

APG-Rückrufe 65

Änderungen 69

Fachinformationen 70

Checkliste zu Paxlovid® 71

In dieser Ausgabe:
30 Stellenangebote und
-gesuche ab Seite 53.

Mehr Anzeigen
finden Sie online unter
www.pharmastellen.jobs



Auch Genesene sollen sich laut Empfehlungen der STIKO noch gegen Corona impfen lassen. Aber wann und wie oft? Seite 32



Der Erfinder von Ohropax war ein Apotheker. Inspiriert hatte ihn die antike Sage des Odysseus. Seite 38



In einem Teil der Auflage finden Sie »Das Apothekenmagazin« vom 1. Februar 2022.

WEITERE RUBRIKEN

MARKTKOMPASS	40
FORUM	44
STELLENMARKT	53
PZ-MARKT	59
IMPRESSUM	74



Foto: Imago Images/NurPhoto

AB 8. FEBRUAR

Apotheker starten Covid-19-Impfungen

Von Stephanie Schersch / Der Startschuss rückt in greifbare Nähe: Ab dem 8. Februar können Apotheken offiziell mit den Covid-19-Impfungen beginnen. Impfstoffe konnten sie erstmals bereits in der laufenden Woche bestellen. Dabei gelten für Offzinen grundsätzlich dieselben Regeln wie für Arztpraxen.

Im Kampf gegen das Coronavirus stehen die Apotheken bereits seit Beginn der Pandemie an vorderster Front. Nun werden sie mit der Covid-19-Impfung auch das schärfste Schwert selbst in die Hand nehmen: In dieser Woche konnten die Apotheken erstmals Coronavirus-Impfstoffe für den eigenen Bedarf bestellen. Kommende Woche wird dann offiziell der Startschuss für die Impfungen in der Offizin fallen.

In den zurückliegenden Wochen wurden die Rahmenbedingungen für die Apotheken-Impfungen festgezurrt. Bereits seit Anfang Januar laufen bundesweit Schulungen. Offen war bis zuletzt das Bestellprozedere für die Impfstoffe. Nun steht fest, dass die Apotheken nach denselben Regeln wie die Arztpraxen bestellen. Einen Bestelldeckel gab es in dieser Woche nur für Comirnaty® (Biontech/Pfizer). Ohne Einschränkung konnten die Apotheken hingegen Spikevax® von Moderna und Vaccine Janssen® für den eigenen Bedarf ordern.

Der neue Novavax-Impfstoff Nuvaxovid® wird vorerst nicht in die Apotheken gelangen. Zwar soll die Vakzine am 21. Februar hierzulande erstmals in die Auslieferung gehen. Wie es aussieht, wird sie zunächst allerdings nur in staatlichen Impfstellen zum Einsatz kommen. Nach Angaben der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) sollen die ersten Lieferungen ausschließlich an die Bundesländer gehen. Das schreibt die KBV in ihren »Praxisnachrichten« unter

Berufung auf das Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Wann auch Praxen und Apotheken den Impfstoff bestellen können, ist derzeit noch offen, »voraussichtlich aber nicht im ersten Quartal«, heißt es bei der KBV.

Ordern sollen die Apotheken stets bei ihrem Hauptlieferanten bis spätestens dienstags, 18 Uhr. Lagerbestände für die kommenden Wochen sollen sie dabei nicht aufbauen, stattdessen sollen ausschließlich Impfdosen für die darauffolgende Woche geordert werden. Aufträge müssen die Apotheken für jede Betriebsstätte separat übermitteln und nicht gebündelt etwa für die Filialen.

Voraussetzung für die Bestellung der Impfstoffe ist eine Bescheinigung der jeweiligen Apothekerkammer. Darin bestätigt sie das Vorliegen einer Selbstauskunft, in der die Apotheke die erfolgte Schulung und das Vorhandensein geeigneter Räumlichkeiten erklärt. Vorlegen müssen die Offzinen das Dokument dem Großhandel allerdings nicht. Darüber hinaus muss die Apotheke an das elektronische Meldesystem des Deutschen Apothekerverbands (DAV) angebunden sein, um die erfolgten Impfungen täglich an das Robert-Koch-Institut melden zu können. Weitere Details zum Anschluss an dieses Impfquoten-Monitoring standen bis Redaktionsschluss nicht fest. Auch zur Abrechnung der Impfungen gibt es noch offene Fragen. Hierzu seien die Beteiligten im Gespräch, erklärte der DAV. Weitere Informationen sollen Mitte Februar folgen.

PZN FÜR APOTHEKEN

- COMIRNATY 30UG/D BUND APO (17980215)
- SPIKEVAX MODERNA BUND APO (17980221)
- COVIDVACC JANSSEN BUND APO (17980238)
- NUVOXOVID NOV BUND APO (17980244)

ABDA-Präsidentin Gabriele Regina Overwiening zeigte sich erfreut mit Blick auf den Impfstart: »Dieses Angebot der Apotheken ist neu, aber wir sind darauf exzellent vorbereitet.« Impfungen in Apotheken seien sicher und die Apotheker auch für den Fall möglicher Impfreaktionen gerüstet. »Jeder kann darauf vertrauen, bestens versorgt zu werden.« Die Impfungen in der Apotheke seien eine Ergänzung zu den Angeboten der Arztpraxen und Impfzentren, betonte Overwiening. »Wir wollen diejenigen erreichen, die sich noch nicht impfen lassen konnten, zum Beispiel weil ihnen die Organisation eines Impftermins bisher zu aufwendig war.«

Die Apotheken steigen zu einem Zeitpunkt in die Impfkampagne ein, an dem sich der vorübergehende Impfstoffengpass der zurückliegenden Wochen deutlich entspannt. So konnten

Praxen und Apotheken für die kommende Woche bis zu 240 Dosen Comirnaty bestellen. Das ist deutlich mehr als in den vergangenen Bestellrunden.

Wie es aussieht, steht inzwischen sogar mehr Vakzine zur Verfügung als benötigt wird. Das zeigt ein Hinweis, den die KBV den Ärzten in den »Praxisnachrichten« gibt. Demnach könnten in Kalenderwoche 6 (7. bis 13. Februar) »in Einzelfällen« Impfstoffe mit verkürzter Haltbarkeit in die Auslieferung gehen. Hintergrund sind demnach die Bestellmengen für die laufende Woche (KW 5), die hinter den Erwartungen zurückgeblieben sein sollen. »Dadurch kann der Auftauprozess beim Großhandel teilweise schon früher begonnen haben als üblich.«

Eigentlich werden die Dosen erst beim Beginn der Auslieferung durch die Grossisten schrittweise aufgetaut. Im

Kühlschrank sind diese Vakzine dann noch maximal einen Monat lang haltbar. Das Bundesministerium für Gesundheit appelliert daher an alle Beteiligten, nur so viele Dosen zu bestellen, wie jeweils gebraucht werden.

Beim Großhandel zeigte man sich mit Blick auf den Hinweis der KBV ein Stück weit überrascht. Man verfüge über ausreichend Tiefkühlkapazitäten und tauge die Impfstoffe daher nicht vorab auf, sagte eine Noweda-Sprecherin auf PZ-Nachfrage. »Es gibt seltene Fälle, etwa im Falle von kurzfristigen Stornierungen, allerdings ist das nicht die Regel.« Auch bei Phoenix sieht man keinen Grund zur Sorge. Die ausgelieferten Impfdosen verfügten über ausreichend Restlaufzeiten für eine sachgerechte Verimpfung, betonte ein Sprecher. Die Auslieferung erfolge dabei in der Reihenfolge des Haltbarkeitsdatums. /

Apotheken dürfen vielerorts in externen Räumen und Heimen impfen

Charlotte Kurz / Apotheken dürfen laut Coronavirus-Impfverordnung Impfungen anbieten, wenn ihnen eine geeignete Räumlichkeit zur Verfügung steht. Ob darunter auch externe Räume fallen, die außerhalb der eigenen Betriebsräume liegen, war bislang nicht geklärt. Denn: In Paragraph 4 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) ist die Einhaltung der Raumeinheit geregelt.

Auf Nachfrage der PZ erklärte das Bundesgesundheitsministerium (BMG) dazu: »Geeignete Räumlichkeiten müssen die Anforderungen nach § 4 Absatz 1 Satz 2 Nummer 5 der Apothekenbetriebsordnung (Raumeinheit) nicht erfüllen.« Wichtig sei, dass etwa die Privatsphäre der Patienten geschützt sei und die Räume die Möglichkeit zur Durchführung von Maßnahmen bei Sofortreaktionen einschließlich entsprechender Ausstattung bieten. Auch erforderliche Hygienestandards sind einzuhalten. Viele Bundesländer, darunter Bayern, Brandenburg, Hamburg, Nordrhein-Westfalen und Sachsen, sehen dies ähnlich und erlauben Apotheken, außerhalb der Betriebsräume zu impfen. Einige Aufsichtsbehörden nehmen dafür die SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung als Grundlage. Laut Paragraph 2 der Verordnung können zuständige Behörden eine Abweichung

der ApBetrO gestatten. Die Verordnung gilt bis zum 31. Mai 2022.

Geklärt ist nun auch die Frage, ob Apotheken etwa in Pflege- oder Sozialeinrichtungen impfen dürfen. Aus Paragraph 6 Absatz 1 Satz 4 der Coronavirus-Impfverordnung ergibt sich die Möglichkeit für öffentliche Apotheken, auch Impfungen direkt vor Ort in einer solchen Einrichtung zu impfen. Hierfür ist eine Extravergütung vorgesehen.

Die PZ hatte beim BMG nach, ob die Impfbesuche nicht gegen die ApBetrO verstoßen. Dazu erklärte das BMG: »So-

fern das Aufsuchen einer Person für die Impfung notwendig ist, findet die Impfung zum Beispiel in einer sozialen Einrichtung, in der die Person dauerhaft lebt, statt.« Damit sieht das Ministerium offenbar keine Kollision mit der ApBetrO, wenn Personen tatsächlich nicht in die Apotheke zum Impfen gehen können.

Auch hier sitzen die Aufsichtsbehörden am längeren Hebel. In Niedersachsen oder Bayern etwa sind Impfungen in Pflegeheimen möglich, in Nordrhein-Westfalen nicht. Wer also Impfungen etwa in einem Pflegeheim anbieten will, sollte sich am besten mit der Kammer oder der jeweiligen Aufsichtsbehörde in Verbindung setzen und dies im Einzelfall klären. /



Unter bestimmten Voraussetzungen dürfen Apotheken in Pflegeheimen gegen Covid-19 impfen.

Foto: Getty Images/
Kentaroo Tryman

TESTEN UND IMPFEN

Inwieweit dürfen Apotheken werben?

Von Friederike Funk / Apotheken helfen aktiv bei der Bekämpfung der Coronavirus-Pandemie mit, indem sie auf SARS-CoV-2 testen und demnächst auch dagegen impfen. Ob sie diese Angebote auch bewerben dürfen, regelt das Heilmittel-Werbe-gesetz. Demnach ist Werbung für das Impfen erlaubt, nicht aber für bestimmte Impfstoffe. Auch die Werbung für die Durchführung von Tests unterliegt besonderen, zunächst befristeten Regeln.

Bei den im Rahmen der Corona-Schutzimpfungen eingesetzten Covid-19-Impfstoffen handelt es sich um Arzneimittel, bei Coronatests um Medizinprodukte. Weder für das eine noch für das andere darf nach dem deutschen Recht gegenüber Verbrauchern geworben werden, wenn sich die Werbung auf die Erkennung, Verhütung, Beseitigung oder Linderung einer meldepflichtigen Krankheit bezieht, wozu die durch das SARS-CoV-2-Virus ausgelöste Erkrankung Covid-19 zählt. Kann eine Apotheke also gegenüber Patienten überhaupt bewerben, dass sie Schutzimpfungen oder Coronatests durchführt?

Behandlung im Fokus

Bei der Werbung für die Durchführung von Corona-Schutzimpfungen muss man zunächst unterscheiden zwischen der Werbung für die Durchführung der Impfung und der Werbung

für die Durchführung mit einem bestimmten Impfstoff, wie beispielsweise »Wir impfen mit Biontech!«. Denn nur eine Werbung für ein Arzneimittel, das sich auf die Verhütung einer meldepflichtigen Krankheit bezieht, ist gegenüber Verbrauchern nach dem Heilmittelwerbe-gesetz (HWG) unzulässig.

Eine Werbung für eine Behandlung, die sich auf die Verhütung einer solchen meldepflichtigen Krankheit bezieht, ist demgegenüber zulässig. Im Ergebnis bedeutet das, dass die Apotheke darauf hinweisen darf, dass sie Corona-Schutzimpfungen durchführt. Dabei darf sie aber nicht den Einsatz eines bestimmten Impfstoffs bewerben.

Bei den Coronatests ist eine solche Unterscheidung nicht erforderlich. Hier ist auch die Werbung für die Durchführung solcher Tests nach dem HWG verboten, weil es sich dabei um

eine Werbung für Verfahren handelt, die sich auf die Erkennung meldepflichtiger Infektionskrankheiten bezieht, was nach § 12 Absatz 2 HWG gegenüber Patienten explizit verboten ist. Hier hat der Gesetzgeber allerdings einen entsprechenden Handlungsbedarf erkannt und mit dem Zweiten Änderungs-gesetz im Mai letzten Jahres eine Änderung der Medizinischen Versorgungssicherstellungs-verordnung (MedBVS) vorgenommen, wonach sich, abweichend von den Regelungen im HWG, die Werbung außerhalb von Fachkreisen auf die Durchführung von Testungen zum Nachweis des Krankheitserregers SARS-CoV-2 beziehen darf.

Ausnahmen bis Ende Mai

Danach ist es den Apotheken also möglich, eine Durchführung von Coronatests zu bewerben. Es ist aber zu beachten, dass die Ausnahme nur bis Ende Mai dieses Jahres gilt, denn die entsprechende Änderung des MedBVS ist nur noch bis zum 30. Mai 2022 in Kraft. Es ist aber davon auszu-gehen, dass hier eine entsprechende Verlängerung oder sogar dauerhafte Änderung des HWG erfolgen wird. Bei Werbeaktionen ab Ende Mai ist es also ratsam, sich vorab noch einmal entsprechend zu informieren. /

Friederike Funk ist Juristin und arbeitet als Referentin für Wettbewerbs- und Zivilrecht bei der ABDA.



Apotheken testen schon länger und impfen demnächst auch gegen SARS-CoV-2.

Foto: Picture Alliance/dpa

GENESENE MIT BOOSTER

Neue Vorgaben für Impfzertifikate

Von Stephanie Schersch / Seit dem 1. Februar greifen in Deutschland neue Vorgaben zur Codierung von Covid-19-Impfungen in digitalen Zertifikaten. Genesene mit Auffrischimpfung können sich damit einen neuen Nachweis in der Apotheke holen, der ihren Booster eindeutig belegt. Auch für Johnson-Geimpfte gelten neue Regeln.

In vielen Bereichen hat das digitale Covid-19-Impfzertifikat inzwischen eine Art Türöffner-Funktion erlangt. Vorgaben wie »2G« oder »2G+« erlauben nur Personen mit einem bestimmten Impf- oder Genesenenstatus, am öffentlichen Leben teilzunehmen. Technisch hat dieses System zuletzt allerdings nicht in jeder Hinsicht funktioniert. Das bekamen

ruar in Kraft getreten ist. In der Apotheke können Betroffene einen entsprechend neuen Nachweis bekommen. So können die Offizinen über das Portal des Deutschen Apothekerverbands (DAV) ab sofort Zertifikate nach den neuen Regeln erstellen.

Im Portal wählen die Apotheken zunächst den Impfstoff aus und anschlie-

Leitfaden zur Ausstellung der Zertifikate schreibt. Booster-Impfungen für regulär mRNA-Geimpfte werden weiterhin als Impfung »3/3« vermerkt, jede weitere Auffrischung soll künftig als »3+X/1« laufen.

Eine Art Sonderfall ist die Johnson-Impfung. Laut Zulassung sind Impflinge nach nur einer Dosis vollständig immunisiert. Eine zusätzliche mRNA-Impfung wäre dann bereits der Booster. Tatsächlich sollen die Apotheken nach diesem Muster auch die Impfzertifikate ausstellen. Johnson-Geimpfte erhalten einen Nachweis über Impfung »2/1« nach zwei verabreichten Dosen.

In Deutschland allerdings gilt die Zweitimpfung in diesem Fall nicht mehr als Booster. Erst vor Kurzem war die Bundesregierung einer Empfehlung der Ständigen Impfkommission gefolgt, nach deren Einschätzung Johnson-Geimpfte nach der Einmaldosis eine zusätzliche mRNA-Dose brauchen, um als vollständig immunisiert durchzugehen. Erst die Drittimpfung wird dann offiziell als Auffrischung gewertet.

Gleiche Regeln für alle

Auf die Ausstellung der Zertifikate hat das allerdings keine Auswirkungen. Denn: EU-weit müssen die Nachweise den gleichen Regeln folgen, damit etwa bei Reisen keine Probleme entstehen. In Deutschland kommt die abweichende Einschätzung zu Vaccine Janssen® stattdessen über die CovPass-CheckApp zum Tragen. So sollen Johnson-Zertifikate über Impfung »2/1« bei Kontrollen eben nicht als Booster, sondern lediglich als Grundimmunisierung ausgespielt werden. Nach der dritten Impfung bekommen Betroffene in der Apotheke dann schließlich ein Booster-Zertifikat über Impfung »3/1« ausgestellt.

Darüber hinaus sind Impfzertifikate über die einfache Grundimmunisierung seit Dienstag offiziell mit einem Ablaufdatum versehen. Auch das geht zurück auf eine EU-Vorgabe, die am 1. Februar in allen Mitgliedstaaten in Kraft getreten ist. Nach 270 Tagen werden Zertifikate ohne Booster damit ungültig. Auf den Nachweisen selbst ist allerdings kein Datum vermerkt, die Laufzeit wird lediglich bei der Kontrolle im System überprüft.

Eine aktuelle Ausfüllhilfe zur Erstellung der Covid-19-Zertifikate ist im geschützten Bereich der ABDA-Homepage zu finden. /



Zutritt nicht für jeden: Hier kommt nur rein, wer genesen ist oder ein gültiges Impfzertifikat vorlegen kann. Foto: Shutterstock/MB.Photostock

vor allem Genesene mit Booster zu spüren. So konnten weder CovPass- noch Corona-Warn-App ihr Zertifikat über die Auffrischimpfung korrekt erkennen.

DAV-Portal ist bereit

Inzwischen gibt es eine Lösung für das Problem, die seit Dienstag greift. Hintergrund ist eine neue EU-Vorgabe zur Ausstellung der Zertifikate, die insbesondere die Nummerierung der erfolgten Impfungen betrifft und am 1. Feb-

ruar die Anzahl der verabreichten Dosen. Genesene brauchen in der Regel nur eine Impfung für den vollständigen Schutz, doch auch ihnen wird anschließend ein Booster empfohlen. Nach dieser zweiten Dosis sollen sie ein Zertifikat über Impfung »2/1« bekommen – die Auffrischung wäre damit eindeutiger zu erkennen. Jede weitere möglicherweise erforderliche Folgeimpfung würde dann mit Impfung »2+X/1« dokumentiert, wie die ABDA in einem

GEMATIK-BESCHLUSS

Keine Null-Retax bei E-Rezepten

Von Benjamin Rohrer / In den kommenden Monaten dürften immer mehr E-Rezepte in den Apotheken landen. Das neue, digitale Arzneimittel-Verordnungssystem ist allerdings noch im Aufbau – Fehler in den Datensätzen sind nicht ausgeschlossen. Klar ist nun aber, dass Apotheker bei Fehlern keine Retaxationen zu befürchten haben.

Die Einführung des neuen E-Rezept-Systems soll schrittweise erfolgen – das Bundesgesundheitsministerium hatte erklärt, dass das System vorerst regional in Clustern getestet werden soll. Denn nach wie vor gibt es an vielen Stellen Probleme: Es gibt weiterhin nur wenige Praxis-Software-Systeme, die überhaupt E-Rezept-Datensätze erzeugen können, nicht alle Rechenzentren sind E-Rezept-ready und die meisten Krankenkassen in Deutschland haben noch nie eine E-Verordnung erhalten.

Fehler nicht ausgeschlossen

Allerdings werden in den kommenden Monaten immer mehr Praxen in die Lage versetzt, E-Rezepte zu erzeugen. Und so kann es durchaus vorkommen, dass die Apotheken schon im Januar vereinzelt E-Rezepte erhalten. Je mehr Praxis-Software-Systeme im Laufe des

Jahres hinzukommen, desto schneller wird die Anzahl der übermittelten E-Verordnungen ansteigen. Das Problem für die Apotheken ist: Da das Verordnungssystem so wenig erprobt ist, sind formale Fehler auf den E-Rezepten nicht ausgeschlossen. Beispiele für fehlerhafte Datensätze könnte es viele geben: ein Arztname ohne Vorname, ein falsches Format für das Datum oder schlichtweg fehlende Angaben. Insbesondere der in den Apotheken erzeugte Quittungsdatsatz soll problematisch und fehleranfällig sein.

Viele Apotheker haben vor diesem Hintergrund die Befürchtung, dass es zu massenhaften Retaxationen kommen könnte. Doch nach einer Gesellschafterversammlung der Gematik, die vergangene Woche stattfand, gibt es zumindest in diesem Punkt Entwarnung: Denn die Gesellschafter, zu denen ne-

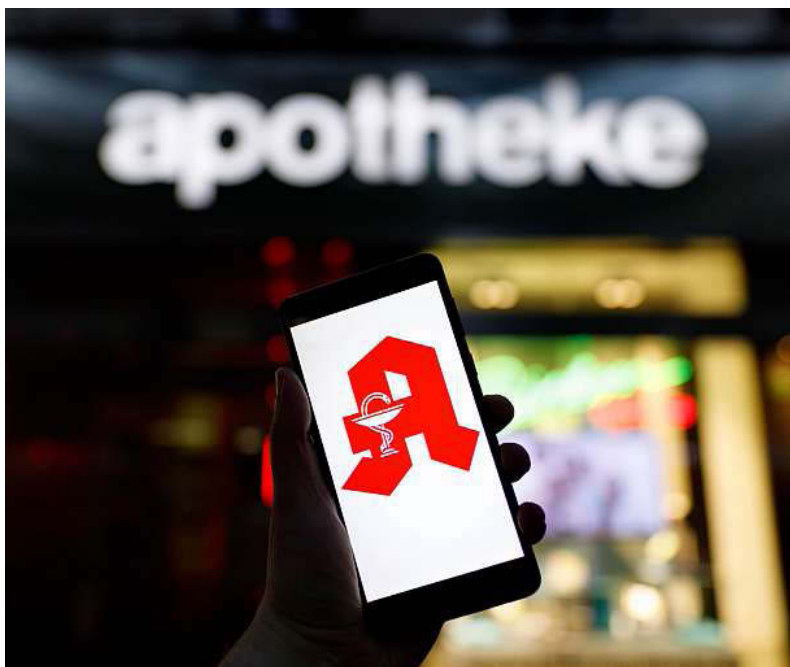
ben dem Bundesgesundheitsministerium unter anderem auch die Krankenkassen, Apotheker, Ärzte und Kliniken gehören, haben vereinbart, dass es bei fehlerhaften E-Rezepten vorerst keine Null-Retaxationen geben soll. In einer Mitteilung der Gematik heißt es dazu: »Im Weiteren haben die Krankenkassen eine enge Zusammenarbeit mit Apotheken zugesichert, damit Formfehler bei der Abrechnung nicht zur Retaxierung (Verweigerung der Zuschläge bzw. der Erstattung von Arzneimitteln, die durch den Apotheker bereits abgegeben wurden) führen.«

Nach Informationen der PZ liegt dieser Einigung eine sehr wichtige Beschlussfassung zugrunde: Denn erstmals haben die Gesellschafter der Gematik den Abrechnungsprozess Prozess anerkannt, der zur gesamten Arzneimittel-Verordnungs- und Belieferungskette gehört. Bislang hatte die Gematik in ihren Entscheidungen und Systemanalysen immer nur Prozesse berücksichtigt, die bis zur Abrechnung der E-Rezept-Datensätze durch die Apotheken gehen. Alle nachfolgenden Prozesse hatte die Gematik bislang wenig betrachtet. Nun steht aber fest, dass auch die Abrechnung fehlerfrei funktionieren muss, damit das E-Rezept final eingeführt werden kann. Dies soll sichergestellt werden über ein Fehler-Tracking: Sobald es in der Verordnung, Belieferung oder Abrechnung einer E-Verordnung einen Fehler gibt, muss dieser registriert werden.

Außerdem haben die Gesellschafter einige Kriterien für die weitere Testphase festgelegt: Konkret müssen mindestens 30.000 E-Verordnungen den gesamten Prozess durchlaufen haben, bevor die Testphase beendet und eine bundesweite Einführung anvisiert werden kann. Außerdem soll sichergestellt sein, dass der Fachdienst, also der zentrale E-Rezept-Server, dauerhaft betriebsbereit ist.

Aktuelle Daten liefern

Beschlossen wurde auch, dass alle Beteiligten ab sofort regelmäßig aktuelle Daten zu Lage, Ausbildungsgrad und Einsatzbereitschaft liefern. Auch die Kassen wurden in die Pflicht genommen: Alle Kassen sollen im Testbetrieb mindestens ein E-Rezept empfangen und erstatten. Sollten die Kassen von den Rechenzentren fehlerhafte E-Rezepte erhalten, müssen sie dies den Abrechnern sofort melden und auf den Fehler hinweisen. /



Nach einem Gematik-Beschluss haben Apotheker bei fehlerhaften E-Rezepten keine Retaxationen zu befürchten.

Foto: Imago Images/Future Image

SMC-B-AUSGABE

Gematik beschließt Kompromiss

Von Benjamin Rohrer / Ein Beschluss der Gematik-Gesellschafterversammlung zur Ausgabe der sogenannten SMC-B-Karten hatte bei den Apothekerkammern zuletzt für Ärger gesorgt. Konkret ging es darum, dass die Kammern (Versand-) Apotheken auf Nachfrage sofort bis zu acht solcher Karten ausgeben sollen. Jetzt hat die Gematik den Beschluss angepasst.

Der in den vergangenen Wochen entstandene Konflikt zwischen dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), der Gematik und den Landesapothekerkammern zur Ausgabe der SMC-B-Karten könnte durch einen Kompromiss gelöst worden sein.

Worum geht es? Damit sich Apotheken an die Telematik-Infrastruktur (TI) anbinden und künftig etwa E-Rezepte beliefern, benötigen sie unter anderem eine Institutionenkarte (SMC-B). Diese

Die niederländischen Versandkonzerne werden wiederum von der Gematik mit den SMC-B-Karten ausgestattet. Doch die Versender gaben sich damit nicht zufrieden. Zuletzt sprachen sowohl die EU-Versender als auch die deutschen Versandapotheken im BMG vor und forderten, dass pro Apotheke bis zu acht Institutionenkarten ausgegeben werden können.

Der Grund für diese Forderung: Die Versender verfügen im Internet über

theiken auf Nachfrage ab Jahresbeginn 2021 bis zu acht solcher Karten auszugeben. Zur Erinnerung: Zu der Versammlung gehören neben den Krankenkassen die Ärzte, Zahnärzte und auch die Apotheker. Allerdings verfügt das BMG in dem Gremium über eine 51-Prozent-Mehrheit. Und dem Vernehmen nach wurde die SMC-B-Entscheidung ausschließlich mit den Stimmen des BMG gefällt.

Erst vor etwa zwei Wochen wurde bekannt, dass die Apothekerkammer Berlin gegen diesen Beschluss eine zivilrechtliche Klage eingereicht hatte. Alle anderen Kammern hatten dem Beschluss offiziell widersprochen. Schon vor einem möglichen Urteil scheint nun aber eine Verhandlungslösung gefunden worden sein. Denn: Bei einer Gesellschafterversammlung vergangene Woche haben die Teilnehmer den SMC-B-Beschluss aus dem November 2021 laut einer Mitteilung der Gematik erneuert. Konkret haben die Kammern eine Fristverlängerung bekommen und müssen die möglichen Anfragen der (Versand-)Apotheken nach weiteren SMC-B-Karten erst bis Ende Juni dieses Jahres bedienen. Bis dann sollen die Apotheken in die Lage versetzt werden, auch einzelne Organisationseinheiten der Apotheke in der Gematik-App per Telematik-ID abzubilden.

Eindeutige Zuordnung

Nach Informationen der PZ ist dieser Kompromiss allerdings weitreichender als von der Gematik kommuniziert. Konkret hat sich die Standesvertretung offenbar mit einer wichtigen Forderung zur Darstellung der einzelnen Organisationseinheiten in der E-Rezept-App durchgesetzt. Die Kammern hatten moniert, dass es dem Mehrbesitzverbot widersprechen könnte, wenn eine Apotheke acht verschiedene Präsenzen im Apothekenverzeichnis der Gematik-App bekommt. Dem neuen Beschluss zufolge soll sichergestellt werden, dass bei der Darstellung der Untereinheiten von Apotheken auch die Zugehörigkeit zur Hauptapotheke ersichtlich sein muss. Sollte eine Versandapotheke mehrere Webshops betreiben, müssen die Versender auf den App-Präsenzen dieser einzelnen Webshops jeweils darstellen, zu welchem Unternehmen sie gehören.

Ob die Apothekerkammer Berlin ihre Klage gegen den ursprünglichen Beschluss aus dem November 2021 aufrechterhält, ist noch unklar. /



Die Gesellschafterversammlung der Gematik hat einen Beschluss zur SMC-B-Ausgabe erneuert.

Foto: Imago Images/Westend61

Karte dient dazu, sich in der TI als Apotheke zu identifizieren. Pro (Versand-) Apotheke gibt es eine SMC-B-Karte. Die Apothekerkammern sind damit beauftragt worden, jede Apotheke in Deutschland mit einer solchen Karte auszustatten. Diesem Auftrag sind sie auch schon flächendeckend nachgekommen: Die meisten Apotheken in Deutschland verfügen bereits über eine SMC-B-Karte.

mehrere Webshops mit unterschiedlichen Domains. Im Apothekenverzeichnis der E-Rezept-App der Gematik sollen diese Adressen separat aufgeführt werden, wünschten sich die Versender. Die Gematik-Gesellschafterversammlung kam diesem Wunsch Anfang November nach und beauftragte die Landesapothekerkammern mit ihrem Beschluss damit, den (Versand-)Apo-

PGEU-UMFRAGE

Arzneimittel-Mangel kostet Vertrauen

Von Jennifer Evans / Fast überall in Europa hatten die Offizinen im Jahr 2021 mit Arzneimittel-Engpässen zu kämpfen. Mehr als 200 Präparate sind betroffen. Das kostet Zeit und Geld. Und setzt das Vertrauen der Patienten aufs Spiel.

Zwar berichten die insgesamt 27 befragten Länder in der Umfrage der Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU), dem Zusammenschluss der europäischen Apotheker, dass sich die Engpässe bei Arzneimitteln und Medizinprodukten im Jahr 2021 im Vergleich zu den Vorjahren nicht verschlechtert hätten. Doch sehen sich die meisten Länder nach wie vor mit den Problemen konfrontiert. Konkret hat sich die Situation für 52 Prozent der Länder nicht verändert, lediglich 22 Prozent sprechen von einer Verbesserung.

Betroffen sind in 85 Prozent der befragten Länder Herz-Kreislauf-Medikamente, gefolgt von Arzneimitteln für das Nervensystem mit 78 Prozent sowie Präparaten für Atemwegserkrankungen mit 74 Prozent. Mehr als die Hälfte der europäischen Länder führte zudem eine Liste von mehr als 200 Arzneimitteln, deren Vorrat im Jahr 2021 knapp war. Mangel gab es in den Vor-Ort-Apotheken ebenfalls bei Medizinprodukten der Klasse I sowie In-vitro-Diagnostika, wie



Leere Schubladen bleiben ein Problem für die Apotheken in Europa. Foto: Fotolia/wildworx

drei Viertel der Befragten bestätigten. Die alltägliche Belastung durch Engpässe bleibt laut PGEU-Befragung für die Apothekenmitarbeiter bestehen, obwohl der Zeitaufwand, den sie für die Lieferengpässe aufbringen, inzwischen leicht gesunken ist. Gingen in den europäischen Apotheken für die Lieferengpässe im Jahr 2020 durchschnittlich noch 6,6 Stunden pro Woche drauf, waren es 2021 nur noch 5,1 Stunden.

Das Engpass-Problem führt für stationäre Apotheken in 96 Prozent der befragten Länder außerdem zu finanziellen Einbußen sowie zu einem Vertrauensverlust der Patienten (78 Prozent) und reduziert zudem die Zufriedenheit der eigenen Mitarbeiter (67 Prozent).

In vielen EU-Ländern fehlt es jedoch weiterhin an legalen Möglichkeiten, um schnelle Lösungen für die Patienten zu finden. Für einige sei der »rechtzeitige Zugang« zu bestimmten Medikamenten »signifikant gestört«, bemängelt PGEU-Präsident Roberto Tobia. Das bekräftigten auch die befragten Länder. Mit 96 Prozent sind sie fast alle der Ansicht, die Knappheit löse bei Patienten Ängste oder Unannehmlichkeiten aus. Von einer Therapieunterbrechung für Betroffene sprechen 67 Prozent der Umfrageteilnehmer, von mehr Kosten für alternative Präparate berichten 56 Prozent und von einer schlechteren oder weniger effizienten Therapie 56 Prozent.

Tobia zufolge hat die Politik derzeit »die historische Gelegenheit«, angemessene Rahmenbedingungen für die Vor-Ort-Apotheken zu schaffen. /

So rechnen Apotheken PoC-NAT-Tests ab

Charlotte Kurz / Seit dem 11. Januar 2022 können Apotheken sogenannte PoC-NAT-Tests anbieten und über die Coronavirus-Testverordnung abrechnen.

Diese Tests funktionieren ähnlich wie PCR-Tests, müssen aber nicht in Fremdlaboren ausgewertet werden, sondern liefern über mobile Testgeräte nach kurzer Zeit ein Testergebnis. Sie dürfen aber nur etwa als Bestätigungstest nach einem positiven Antigen-Schnelltest eingesetzt und abgerechnet werden.

Nun hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) darüber informiert, wie die Vergütung der PCR-Tests auch abgerechnet werden kann. Derzeit gibt es je Test 30 Euro, allerdings soll die Testverordnung laut Bundesgesundheitsminister Professor Karl Lauterbach (SPD) in Kürze aktualisiert werden.

Die Abrechnung erfolgt als monatliche Sammelabrechnung über die Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen). Apotheken müssen für die Abrechnung bei der KV registriert sein. Wer bereits Antigen-Schnelltests anbietet, aber noch keine Genehmigung zur Abrechnung von labordiagnostischen Leistungen mittels Nukleinsäurenachweis hat, müsse die Registrierung bei der KV entsprechend erweitern, so die KBV.

Zur Durchführung der PoC-NAT-Tests ist zudem ein Qualitätssicherungssystem erforderlich, das von den zuständigen Aufsichtsbehörden der Länder überwacht werden kann, erklärte die KBV weiter. Zudem muss die Untersuchung des Probenmaterials unmittelbar vor Ort erfolgen, also direkt in der Apotheke. /



Foto: Adobe Stock/microgen



Rauchen ist bekanntlich der größte Risikofaktor für Lungenkrebs. Beim NSCLC mit Exon-20-Insertion ist das aber anders: Diese Krebsform betrifft sehr häufig Patienten, die nie geraucht haben.

Foto: Getty Images/
Nipitphon Na Chiangmai/EyeEm

Im Januar fünf Neue

Von Annette Rößler und Sven Siebenand / Nach mehr als 40 neuen Arzneistoffen im Jahr 2021 geht es 2022 munter weiter. Im Januar kamen bereits fünf Neulinge auf den Markt. In dieser Ausgabe stellen wir drei davon vor: einen bispezifischen Antikörper, ein Fumarat der zweiten Generation und eine neue CAR-T-Zelltherapie. Die anderen zwei folgen in der kommenden Ausgabe.

NEU AUF DEM MARKT

Beim nicht kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) sind häufig Gene, die für bestimmte regulatorische Proteine kodieren, verändert und dadurch überaktiv. Ein Beispiel ist der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), der bei 10 bis 15 Prozent der Patienten mit NSCLC überexprimiert wird. Diese Patienten können meist erfolgreich mit einem gegen EGFR gerichteten Tyrosinkinasehemmer (TKI) wie Erlotinib, Gefitinib, Afatinib oder Dacomitinib behandelt werden. Allerdings verlieren diese Wirkstoffe oft nach einiger Zeit ihre Wirksamkeit, weil der Tumor weiter mutiert. Häufig kommt es etwa zu einer bestimmten Punktmutation im Exon 20 des EGFR-Gens (T790M), gegen die es auch schon einen TKI gibt: Osimertinib. Ein weiterer häufiger Resistenzmechanismus ist eine Amplifikation des Gens für den mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor (MET).

Bei bestimmten Mutationen des EGFR sind TKI von vornherein kaum wirksam, nämlich bei Insertionen im

Exon 20 des EGFR-Gens. Sie liegen bei 4 bis 10 Prozent der NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation vor. Die therapeutischen Optionen dieser Patienten waren bislang begrenzt; in Ermangelung zielgerichteter Wirkstoffe kam meist eine platinbasierte Chemotherapie zum Einsatz.

Amivantamab

Mit Amivantamab (Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Janssen-Cilag) steht nun erstmals ein Wirkstoff für Patienten mit NSCLC und EGFR-Exon-20-Insertion zur Verfügung. Es handelt sich um einen bispezifischen Antikörper, der mit seinem einen Ende EGFR bindet und mit dem anderen MET. Dadurch werden einerseits die EGFR- und MET-Signalfunktionen blockiert. Andererseits lockt die Bindung von Amivantamab an die Krebszelle auch Immunzellen wie natürliche Killerzellen und Makrophagen an, die die Tumorzelle direkt zerstören.

Gemäß der Zulassung wird Amivantamab als Monotherapie gegeben und darf nur bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eingesetzt werden, bei denen eine platinbasierte Chemotherapie versagt hat und eine

EGFR-Exon-20-Insertion nachgewiesen ist. Laut einer Publikation in »Touch Oncology« wurde Amivantamab aber nicht speziell für diese Patienten entwickelt, sondern um die Entwicklung von TKI-Resistenzen hinauszuzögern und als Resistenzbrecher bei erworbenen TKI-Mutationen (DOI: 10.17925/OHR.2021.17.1.42). An der noch laufenden CHRYSALIS-Studie (NCT02609776), die für die Zulassung ausschlaggebend war, nehmen auch Patienten mit anderen Mutationen als Exon-20-Insertionen teil. Weitere positive Ergebnisse vorausgesetzt, ist also mit entsprechenden Indikationserweiterungen zu rechnen.

Amivantamab wird nach Körpergewicht dosiert. Patienten, die weniger als 80 kg wiegen, erhalten 1050 mg (drei Durchstechflaschen), schwerere Patienten 1400 mg (vier Durchstechflaschen). Die Behandlung erfolgt als intravenöse Infusion einmal wöchentlich für vier Wochen und ab Woche 5 im zweiwöchentlichen Rhythmus. Um die Verträglichkeit zu verbessern, soll die erste Infusion in Woche 1 auf die Tage 1 und 2 aufgeteilt werden. Ebenfalls der Verbesserung der Verträglichkeit dient eine Prämedikation bestehend aus Antihistaminika, Antipyretika und bei Bedarf Antiemetika sowie an den Tagen 1 und 2 (Erstgabe) Glucocorticoiden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen möglich

Die Gabe von Amivantamab führte in Studien sehr häufig beziehungsweise häufig zu Nebenwirkungen, darunter Haut- und Nagelreaktionen, infusionsbedingte Reaktionen und interstitielle Lungenerkrankung. Diese können schwerwiegend sein. Abhängig von Art und Schweregrad der Nebenwirkungen werden in der Fachinformation eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion, eine Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie empfohlen.

Da auch Schwindel, Müdigkeit und Sehverschlechterung mögliche Nebenwirkungen sind, kann die Verkehrstüchtigkeit des Patienten eingeschränkt sein.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis drei Monate danach zuverlässig verhüten. Amivantamab darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Frau überwiegt die potenziellen Risiken für den Fetus. In der Stillzeit muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Amivantamab-Therapie unterbrochen beziehungsweise abgesetzt werden soll.

Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab in der jetzt zugelassenen Indikation wurden in der bereits erwähnten offenen Multikohortenstudie CHRYSALIS bei 114 Patienten gezeigt. Darin sprachen 37 Prozent der Patienten auf die Therapie an, allerdings war dies lediglich ein partielles Ansprechen und es gab keine bestätigte komplette Remission. Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 12,5 Monate.

Rybrevalant ist im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C und in der Originalverpackung zu lagern. Vor der Anwendung muss es in 5-prozentiger Glucoselösung oder 0,9-prozentiger Kochsalzlösung verdünnt werden. Die verdünnte Lösung soll innerhalb von zehn Stunden infundiert sein.

■ Vorläufige Bewertung:
Schrittinnovation



Bei MS zerstören Immunzellen die Schutzschicht der Nervenfasern im Gehirn und im Rückenmark. Foto: Shutterstock/UnderhillStudio

Diroximelfumarat

Im Januar kam das oral verfügbare Multiple-Sklerose-Medikament Vumerity® von Biogen auf den deutschen Markt. Darin enthalten ist die neue Substanz Diroximelfumarat. Es handelt sich um eine Weiterentwicklung des seit Jahren bekannten MS-Wirkstoffs Dimethylfumarat (Tecfidera®).

Diroximelfumarat und Dimethylfumarat sind Prodrugs, die in vivo zum aktiven Metaboliten Monomethylfumarat umgewandelt werden. Wie dieser Metabolit genau bei MS wirkt, ist bis dato noch unbekannt. Es wird angenommen, dass Monomethylfumarat die Wirkung des Proteins Nrf2 verstärkt. Die Aktivierung von Nrf2 und die daraus resultierende erhöhte Produktion von

Antioxidanzien scheint zu helfen, die Aktivität des Immunsystems zu kontrollieren und Schädigungen des Gehirns und des Rückenmarks bei MS zu reduzieren.

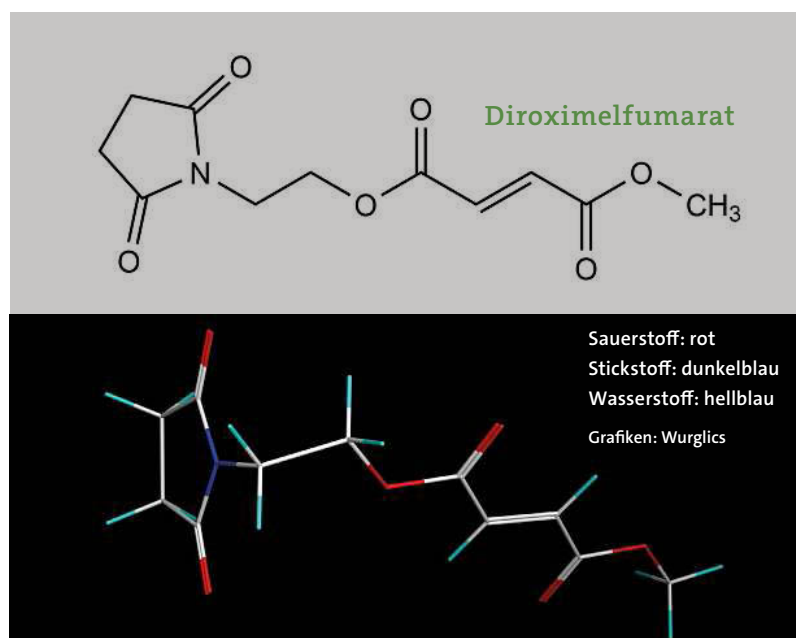
Grundlage der Zulassung von Vumerity waren die Ergebnisse pharmakokinetischer Überbrückungsstudien. Sie zeigten, dass Diroximelfumarat und Dimethylfumarat in Bezug auf die Exposition gegenüber Monomethylfumarat vergleichbar sind. Daher wird davon ausgegangen, dass sich die Wirksamkeitsprofile ähneln. Auch das Langzeitsicherheits- sowie das Wirksamkeitsprofil von Dimethylfumarat waren wichtige zu berücksichtigende Aspekte. Langzeitdaten der Endorse-Studie bei Patienten, die bis zu 13 Jahre mit Tecfidera behandelt wurden, zeigen eine anhaltend niedrige Schubrate: Bei den von Anfang an mit Dimethylfumarat therapierten Patienten lag die mittlere jährliche Schubrate bei 0,14.

Bessere Magen-Darm-Verträglichkeit

Wie Tecfidera ist auch Vumerity bei Erwachsenen mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Die Rationale für die Markteinführung einer neuen Fumarat-Therapie sind Verträglichkeitsaspekte. Denn Dimethylfumarat bereitet nicht wenigen Patienten gastrointestinale Beschwerden, da beim Abbau zu Monomethylfumarat auch Methanol entsteht. Hier bietet Diroximelfumarat Vorteile, wie auch die Studie EVOLVE-MS-2 zeigt.

In dieser ebenfalls für die Zulassung relevanten Studie wurde die gastrointestinale Verträglichkeit der beiden Fumarate bei mehr als 500 RRMS-Patienten über einen fünfjährigen Behandlungszeitraum randomisiert untersucht. Die Patienten erhielten entweder Diroximelfumarat oder Dimethylfumarat. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden insgesamt bei 34,8 Prozent der Patienten unter Diroximelfumarat und bei 49 Prozent der Patienten unter Dimethylfumarat beobachtet. Zu Therapieabbrüchen aus Gründen der Magen-Darm-Verträglichkeit kam es unter Diroximelfumarat bei 0,8 Prozent der Behandelten und bei 4,8 Prozent unter Dimethylfumarat. Vorteile zugunsten des neuen Fumarats bestehen also, allerdings sind Magen-Darm-Nebenwirkungen noch immer sehr häufig.

Patienten nehmen in den ersten sieben Tagen einer Vumerity-Therapie zweimal täglich 231 mg (eine Kapsel)



ein, anschließend dann zweimal täglich 462 mg (zwei Kapseln). Die Dosis kann bei Patienten, bei denen Nebenwirkungen wie Hautrötungen oder Magen-Darm-Probleme auftreten, vorübergehend verringert werden. Für Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von Vumerity zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern.

Vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen sollten Nieren- und Leberparameter bestimmt und ein Blutbild, einschließlich Lymphozyten, erstellt werden. Die Behandlung darf bei schwerer Lymphopenie nicht erfolgen. Erhöhte Wachsamkeit aufgrund eines erhöhten Risikos für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist bei Patienten mit Lymphopenie angeraten. PML, ob vermutet oder bestätigt, stellt eine Kontraindikation für den Einsatz von Vumerity dar.

Patienten sollten wissen, dass sie Symptome von Infektionen immer dem Arzt mitteilen müssen. Lebendimpfstoffe sollten ihnen nicht verabreicht werden.

In der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird Vumerity nicht empfohlen. Bei Stillenden ist zu entscheiden, ob die Pharmakotherapie oder das Stillen ausgesetzt werden.

Vorläufige Bewertung: Schrittinnovation



Eine einzelne entartete B-Zelle vermehrt sich beim Multiplen Myelom stark und verdrängt andere Zellen aus dem Knochenmark. Foto: Getty Images/Science Photo Library/Seve Gschmeissner

Idecabtagen vicleucel

Das mittlerweile vierte CAR-T-Zelltherapeutikum, das in Deutschland verfügbar ist, heißt Idecabtagen vicleucel (Abecma®, Bristol-Myers Squibb). Es hat mit dem B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) ein anderes Target als seine Vorgänger und wird beim Multiplen Myelom eingesetzt.

Das Multiple Myelom gehört zu den malignen Lymphomen. Es geht von einem einzelnen entarteten, reifen B-Lymphozyten (Plasmazelle) aus, dessen Klone sich im Knochenmark (Myelos) fehlerhaft ansiedeln und viele (multiple) Herde bilden. Wie alle Plasmazellen tragen die Myelomzellen auf ihrer Oberfläche das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA), das vom extrazellulären Teil des neuen chimären Antigenrezeptors (CAR) erkannt wird. Hat die CAR-T-Zelle an BCMA gebunden, führt die Aktivierung des intrazellulären Teils des CAR dazu, dass einerseits weitere CAR-positive T-Zellen gebildet werden und andererseits die gebundene B-Zelle abgetötet wird.

Wie alle CAR-T-Zelltherapeutika ist Idecabtagen vicleucel patientenspezifisch und ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt: Dem Patienten werden T-Zellen entnommen, gereinigt und in einem spezialisierten Labor gentechnisch so verändert, dass sie den CAR exprimieren. Dies dauert üblicherweise vier bis fünf Wochen. Dann kann das Endprodukt, eine Zeldispersion mit 260 bis 500 x 10⁶ le-

bensfähigen CAR-positiven T-Zellen, dem Patienten intravenös reinfundiert werden.

Abecma wurde unter besonderen Bedingungen und nur für bereits mehrfach vortherapierte Patienten mit Multiple Myelom zugelassen. Es darf nur bei Erwachsenen eingesetzt werden, die zuvor mindestens drei andere Therapien erhalten haben, unter deren letzter es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kam. Zu den bereits erfolgten Therapieoptionen müssen ein Immunmodulator, ein Proteasom-inhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper zählen. Bei Patienten, die zuvor bereits eine BCMA-spezifische Therapie, etwa das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab Mafodotin (Blenrep®), erhalten haben, liegen laut Fachinformation begrenzte Erfahrungen vor; solche Patienten waren von der Zulassungsstudie ausgeschlossen.

Tocilizumab vorhalten

Eine Therapie mit Abecma darf nur von geschultem und spezialisiertem medizinischen Personal vorgenommen werden. Zur Vorbereitung der Behandlung gehört unter anderem ein Schwangerschaftstest bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, der Ausschluss bestimmter Virusinfektionen vor der Entnahme der T-Zellen sowie eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin zwei bis neun Tage vor der Infusion der CAR-T-Zellen. Da nach der Gabe von Abecma mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) zu rechnen ist, müssen vor der Infusion mindestens eine Dosis Tocilizumab sowie eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Innerhalb von acht Stunden nach jeder verabreichten Dosis Tocilizumab muss zudem eine weitere beschafft werden können.

Ausschlaggebend für die Zulassung waren die Ergebnisse der offenen, einarmigen KarMMA-Studie, im Rahmen derer 128 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom mit Abecma behandelt wurden. Insgesamt zeigten 94 Patienten (73,4 Prozent) irgendeine Form von Ansprechen auf die Therapie, wobei zwischen stringentem komplettem Ansprechen, komplettem Ansprechen, sehr gutem partiellen Ansprechen und partiellem Ansprechen unterschieden wurde. Patienten, denen höhere Dosen CAR-positiver T-Zellen verabreicht werden konnten, sprachen dabei tendenziell besser und länger auf die Therapie an.



Wie in einem Uhrwerk die Zahnräder müssen bei der CAR-T-Zelltherapie die einzelnen Schritte

Leukapherese, Aufbereitung der Zellen und Reinfusion genau aufeinander abgestimmt sein.

Foto: Getty Images/
Peter Dazeley

und Fieber genannt. Speziell erwähnt werden in der Fachinformation zudem neurologische Toxizitäten wie Aphasie und Enzephalopathie, die möglicherweise schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können.

Zum Handling: Abecma wird in einem oder mehreren Infusionsbeuteln ausgeliefert, die in flüssigem Stickstoff ultratiefgeköhlt und in diesem Zustand ein Jahr haltbar sind. Das Arzneimittel muss so lange tiefgeköhlt bleiben, bis der Patient für die Infusion bereit ist. Erst dann werden die Beutel gemäß einer detaillierten Anleitung in der Fachinformation vorsichtig einzeln aufgetaut und innerhalb von einer Stunde ab Beginn des Auftauens infundiert. /

Nebenwirkungen waren sehr häufig und umfassten unter anderem Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und

Infektionen. Als schwerwiegende Nebenwirkungen wurden am häufigsten CRS, Pneumonie, febrile Neutropenie

**■ Vorläufige Bewertung:
Schrittinnovation**

■ KOMMENTAR

Drei Schritte voran

Alle drei in dieser Ausgabe der PZ vorgestellten neuen Arzneistoffe fallen in die Kategorie Schrittinnovation.

Insertionsmutationen im Exon 20 des EGFR-Gens stellen einen herausfordernden Subtyp von NSCLC mit schlechter Gesamtprognose dar. Dank Amivantamab gibt es nun erstmals eine zielgerichtete Behandlungsoption. Auch wenn der Antikörper nicht in der Erstlinie zum Einsatz kommt und die Gesamtansprechrate in der CHRYSALIS-Studie zeigt, dass längst nicht alle Patienten profitieren, bedeutet die Markteinführung für einige Patienten doch einen Vorteil. Amivantamab kann zudem aufgrund seines neuartigen Wirkprinzips, das auf die extrazellulären EGFR- und MET-Domäne abzielt, als Schrittinnovation bezeichnet werden.

Alle Fragen zu dem Arzneistoff sind noch nicht beantwortet. So schreitet die Erkrankung bei manchen Patienten auch unter Amivantamab fort. Zukünftige Untersuchungen sollten daher klären, wie sich die Empfindlichkeit gegenüber Amivantamab bei verschiedenen Exon-20-Mutationen unterscheidet und ob es potenzielle Biomarker gibt, die das Ansprechen vorhersagen könnten. Vermutlich wird Amivantamab als monoklonaler Antikörper kaum die Blut-Hirn-Schranke überwin-

den, weshalb seine Anwendung bei Patienten mit Gehirnmetastasen möglicherweise eingeschränkt ist.

Aufmerksam sollte man weitere Studien zur Bewertung der Verwendung von Amivantamab verfolgen – sowohl in Kombinationstherapien als auch als First-Line-Medikament.

Diroximelfumarat ist eine typische Schrittinnovation. Der Neuling bringt die orale Fumarat-Therapie bei MS einen Schritt voran – nicht hinsichtlich der Wirksamkeit, aber in Sachen Verträglichkeit. Die Ergebnisse der Studie EVOLVE-MS-2 zeigen, dass Diroximelfumarat gastrointestinal besser verträglich ist als Dimethylfumarat und weniger Patienten die Therapie abbrechen. Auch im Alltag sowie im Berufsleben zeigten sich Vorteile von Diroximelfumarat. So fand man weniger Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten durch Magen-Darm-Symptome und einen geringeren Einfluss auf die Arbeitsproduktivität als unter Dimethylfumarat. Unter Diroximelfumarat benötigen auch weniger Patienten eine Begleitmedikation zur Behandlung gastrointestinaler Symptome, etwa Antacida. Sicher muss nun nicht jeder Tecfidera-Patient auf Vumerity umgestellt werden. Ärzte können aber an das neue Präparat denken, wenn sie MS-Patienten erstmals auf ein Fumarat einstellen. Gegebenenfalls ist ein Wechsel zu Diroximelfumarat auch zu erwägen,

wenn Patienten unter Dimethylfumarat dauerhaft mit Problemen im Gastrointestinaltrakt zu kämpfen haben.

Das Multiple Myelom ist bislang nicht heilbar. Jede neue Therapieoption ist daher willkommen. So stellt es sich auch für die CAR-T-Zelltherapie mit Idecabtagen vicleucel dar. Trotz mehrerer Vorbehandlungen sprachen viele Patienten noch auf diese Therapie an. Mehr als die vorläufige Einstufung als Schrittinnovation lässt sich aber nicht begründen. Abecma ist erst ab der Viertlinie zugelassen, nicht in der Erstlinie. Hinzu kommt, dass das Prinzip der CAR-T-Zelltherapie mittlerweile nicht mehr ganz neu ist. Andere Präparate mit diesem Wirkmechanismus gibt es seit Längerem. Neu an Abecma ist, dass es die erste CAR-T-Zelltherapie ist, die sich gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) richtet. Dieses Target wiederum ist nicht neu. Bereits 2020 kam das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab Mafodotin auf den deutschen Markt. Die Antikörper-Komponente Belantamab ist gegen BCMA gerichtet. So wundert es nicht, dass auch dieses Präparat beim Multiplen Myelom zugelassen ist, ebenfalls bei mehrfach vortherapierten Patienten.

Sven Siebenand, Chefredakteur



Covid-19-Mittel: Paxlovid ist zugelassen

Sven Siebenand / Die EU-Kommission hat dem antiviralen Arzneimittel Paxlovid® von Pfizer eine bedingte Marktzulassung erteilt. Es ist zur Behandlung von Covid-19 bei Erwachsenen vorgesehen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Krankheit besteht.

Paxlovid ist damit das erste oral einzunehmende antivirale Medikament, das in der EU zur Behandlung von Covid-19 zugelassen ist. Das Molnupiravir-haltige Präparat Lagevrio® von MSD befindet sich im Zulassungsverfahren, hat aber noch keine entsprechende Zulassungsempfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erhalten. Bereits vor der Zulassung kann es aber seit Anfang Januar abgegeben werden. Analog zu Lagevrio hat die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) als Hilfestellung für eine qualitätsgesicherte Beratung und Abgabe von Paxlovid einen strukturierten Beratungs- und Dokumentationsleitfaden in Form einer Checkliste erarbeitet. Er ist im Serviceteil dieser Ausgabe auf den Seiten 71 bis 73 abgedruckt.

In Paxlovid sind die Substanzen Nirmatrelvir und Ritonavir in zwei verschiedenen Tabletten enthalten. Nirmatrelvir



Foto: Picture Alliance/Associated Press

hemmt die Vermehrung von SARS-CoV-2, indem es eine wichtige virale Protease mit dem Kürzel 3CL blockiert. Das Coronavirus benötigt dieses Enzym für die Replikation. Eine zu-

sätzlich eingenommene geringe Dosis Ritonavir soll den Abbau von Nirmatrelvir verlangsamen. Eingenommen werden zwei 150-mg-Tabletten mit Nirmatrelvir plus eine 100-mg-Tablette Ritonavir jeweils zweimal täglich über fünf Tage.

Ausschlaggebend für die Zulassung waren Daten einer Studie mit Covid-19-Patienten. Sie zeigen, dass die Paxlovid-Behandlung Krankenhauseinweisungen oder Todesfälle bei Patienten mit mindestens einer zugrunde liegenden Erkrankung, die sie einem Risiko für einen schweren Covid-19-Verlauf aussetzt, signifikant reduzierte. In der Analyse erhielten die Patienten das Medikament oder Placebo innerhalb von fünf Tagen nach Beginn der Symptome. Im Monat nach der Behandlung waren 0,8 Prozent (8 von 1039) der Patienten, die Paxlovid erhielten, länger als 24 Stunden im Krankenhaus, verglichen mit 6,3 Prozent (66 von 1046) der Patienten, die Placebo erhielten. Es gab keine Todesfälle in der Paxlovid-Gruppe und neun Todesfälle unter Placebo.

Die EMA informiert, dass die Mehrheit der Patienten in der Studie mit der Delta-Variante von SARS-CoV-2 infiziert war. Basierend auf Laborstudien werde aber erwartet, dass Paxlovid auch gegen Omikron und andere Varianten aktiv sei. Das Sicherheitsprofil von Paxlovid war günstig und die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen gering. Zu möglichen Nebenwirkungen gehören eine Beeinträchtigung des Geschmacksinns, Durchfall, Bluthochdruck und Muskelschmerzen. Da Ritonavir die Wirkung vieler anderer Arzneimittel beeinflusst, ist ein Interaktionscheck besonders wichtig. /

BLÄHUNGEN

Zu viel Luft im Darm

Von Maria Pues / Blähungsbeschwerden lassen sich im Rahmen der Selbstmedikation meist gut lindern. Man sollte jedoch stets auch einen Blick auf die möglichen Ursachen werfen.

Stress und Hektik beim Essen, schwer verdauliche Kost, Ernährungsumstellungen, manche Unverträglichkeiten, aber auch verschiedene Grunderkrankungen und Pharmakotherapien kommen als Verursacher von Meteorismus (abnorme Gasansammlungen) und Flatulenz (vermehrter Abgang von Darmgasen) infrage. So geht eine zu rasche Erhöhung des Ballaststoffanteils in der

Blähungen können zudem unter anderem als Begleiter eines Reizdarm-Syndroms oder einer Divertikulitis auftreten. Zu den Arzneistoffen, die Blähungsbeschwerden begünstigen, gehören unter anderem Antibiotika, Acarbose und Orlistat.

Üblicherweise entweichen Gase durch Aufstoßen, beim Stuhlgang oder werden im Darm resorbiert und später

bierbar gemacht werden. Sie können in Form von Tropfen bei Säuglingen (etwa Sab simplex®) sowie von Erwachsenen als Liquida oder Kautablette (etwa Lefax®) angewendet werden.

Karminativ (blähungstreibend) und spasmolytisch (entkrampfend) wirken verschiedene pflanzliche Zubereitungen. Zum Einsatz kommen hier insbesondere Anis, Fenchel und/oder Kümmel sowie Pfefferminze. Deren Inhaltsstoffe regen die Darmmotilität an und lindern Spannungsgefühle im Verdauungstrakt. Angewendet werden sie als Tee oder Teemischung (auch bei Säuglingen oder Kleinkindern). Sie stehen aber auch in Form verschiedener Fertigarzneimittel zur Verfügung. So ist eine Kombination aus Kümmel- und Pfefferminzöl (Carmenthin®) zur Anwendung ab zwölf Jahren zugelassen. Zu beachten ist, dass sich die magensaftresistenten Kapseln im Darm auflösen, was mit einem verzögerten Wirkungseintritt verbunden ist. Unter anderem Extrakte aus Kümmel und Pfefferminze sind auch in flüssiger Form verfügbar, die zur Behandlung von funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen bei Patienten ebenfalls ab zwölf Jahren zugelassen sind.

Bei Krämpfen Spasmolytika

Gehen Meteorismus oder Flatulenz mit ausgeprägten krampfartigen Schmerzen einher, kann auch Butylscopolamin (etwa Buscopan®) eingesetzt werden. Der Muscarinrezeptor-Antagonist vermindert lokal den Tonus der glatten Muskulatur unter anderem im Bereich von Magen und Darm.

Treten Blähungen im Rahmen eines Reizdarm-Syndroms auf, kann möglicherweise die Gabe eines Probiotikums (etwa Kijimea® Reizdarm pro) Besserung bringen. Trotz ihrer methodologischen und qualitativen Heterogenität hätten Übersichten und Einzelstudien gezeigt, dass diese die relevanten Symptome (Schmerzen, Blähungen, Stuhlfrequenz und -konsistenz) bessern könnten, so die S3-Leitlinie »Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms«. Allerdings lasse sich kaum vorhersagen, auf welchen Bakterienstamm ein Patient anspreche, sodass der Behandlungsversuch stets probatorisch erfolgen müsse.

Stets gilt außerdem: Bessern sich die Blähungsbeschwerden trotz Therapie nicht nach einigen Tagen, sollte dem Patienten zum Arztbesuch geraten werden. /



Ballaststoffreiche Nahrungsmittel sind gesund für den Darm, können ihm aber auch zu schaffen machen.

Foto: Shutterstock/Antonina Vlasova

täglichen Ernährung anfangs häufig mit Blähungen einher. Insbesondere Kohlrarten, Zwiebeln, Hülsenfrüchte und Vollkornprodukte können diese hervorrufen, wenn der Darm bisher nicht an sie gewöhnt war.

Zu Blähungen kann es aber auch kommen, wenn Nahrungsbestandteile unverdaut in untere Darmabschnitte gelangen und dort durch Darmbakterien abgebaut werden, wie es etwa bei Zuckeraustausch-Stoffen (zum Beispiel Xylit oder Sorbit), aber auch bei Unverträglichkeiten wie einer Lactose- oder Fructose-Intoleranz der Fall sein kann.

abgeatmet. Stärkere Blähungen können die Betroffenen jedoch erheblich belasten, etwa wenn sich im Bauchraum ein starkes Spannungsgefühl einstellt.

Entschäumer und Phytopharmaka

Zur Linderung der akuten Beschwerden können Entschäumer wie Dimeticon oder Simeicon zum Einsatz kommen. Sie werden nicht resorbiert und setzen lokal die Oberflächenspannung der Gasblasen herab, wodurch diese verkleinert beziehungsweise besser resor-

Neue BAK-Leitlinie regelt Details zur Covid-Impfung in der Apotheke

PZ / Vergangene Woche hat die Bundesapothekerkammer ihre Leitlinie »Durchführung von Covid-19-Schutzimpfung in öffentlichen Apotheken« verabschiedet. Viele praktische Details finden sich im zugehörigen Kommentar und den Arbeitshilfen.

Die Leitlinie selbst ist auf acht Seiten relativ knapp gehalten. Da an einigen Stellen noch rechtliche oder praktische Unklarheiten bestehen, verweist das Dokument zum Teil auf eine Rücksprache mit der jeweiligen lokalen Aufsichtsbehörde oder dem Gesundheitsamt, zum Beispiel für die Nutzung externer Räumlichkeiten oder ob alle Mitarbeiter einer Apotheke (nicht nur die am Impfvorgang beteiligten) gegen Covid-19 geimpft sein müssen.

Kernstück der Leitlinie ist ein dreiseitiges Fließschema, das den Ablauf vom Impfwunsch des Patienten über Aufklärung, Einwilligung, die eigentliche

Durchführung der Impfung bis zur Nachsorge und Dokumentation genau festlegt. Die Details sind dann im 20-seitigen Kommentar zur Leitlinie genauer erklärt. Unter Punkt 1 »Formale Voraussetzungen« ist zum Beispiel zu finden, was der Leiter einer Apotheke, die Covid-19-Impfungen anbieten will, der Apothekerkammer mitzuteilen hat. Es gibt auch eine Liste, was in der Apotheke vorhanden sein muss.

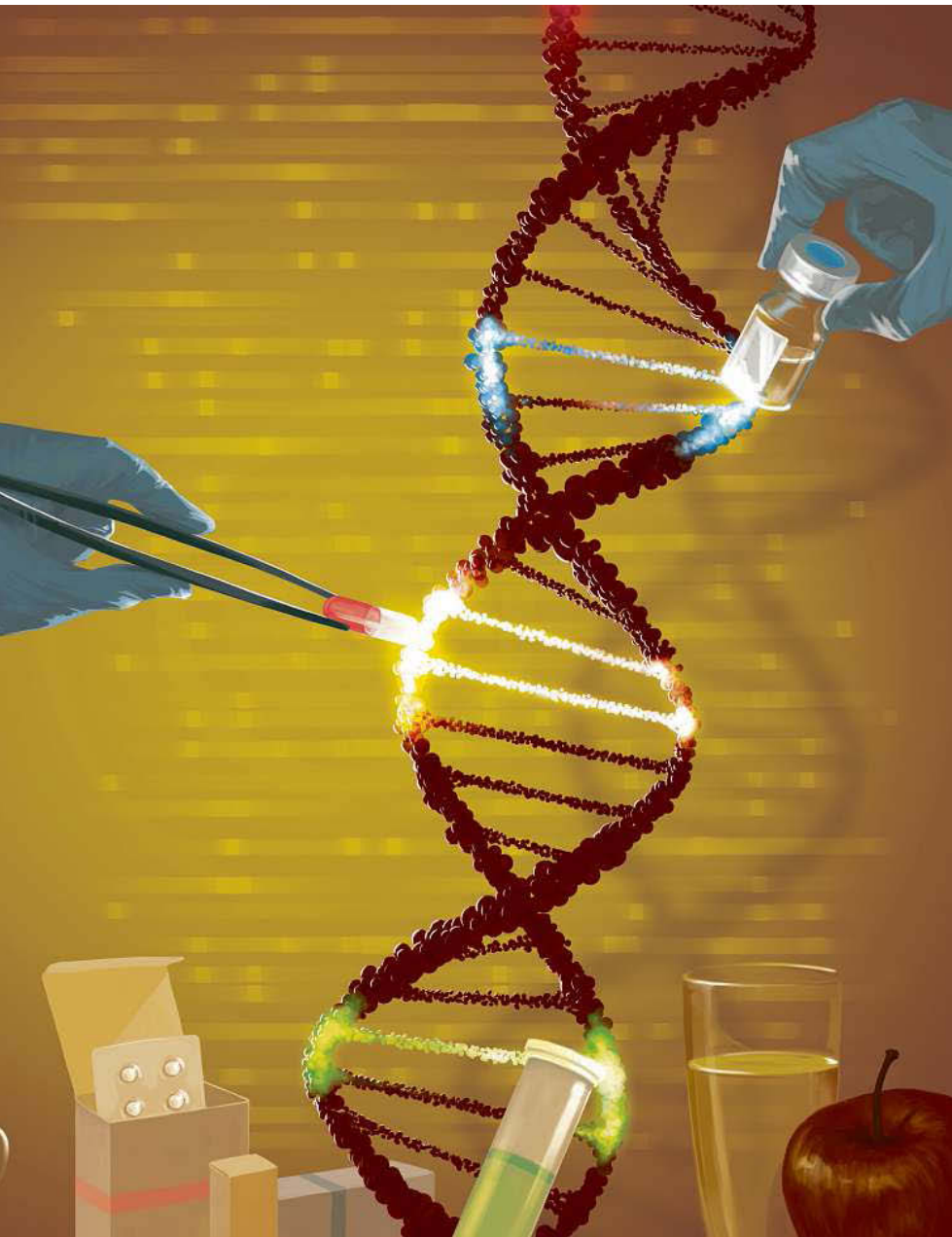
Die Leitlinie empfiehlt das Impfen nach Terminvergabe. Zum einen kann so besser sichergestellt werden, dass kein Impfstoff verworfen werden muss, da bislang nur Mehrdosenbehälter zur Verfügung stehen. Zum anderen sollen dem Impfling vorab Aufklärungsmerkblatt, Anamnesebogen und Einwilligungserklärung zur Verfügung gestellt werden, damit dieser sich auf das zwingend erforderliche mündliche Aufklärungsgespräch und



Foto: ABDA

die Impfung vorbereiten kann. Das Aufklärungsgespräch nimmt dann auch relativ viel Raum im Kommentar zur Leitlinie ein, inklusive Abklärung von möglichen Kontraindikationen.

Weitere Punkte umfassen die Beschaffung der Impfstoffe, Hygiene- und Arbeitsschutzmaßnahmen und natürlich die Vorbereitung der Impfstoffe zur Applikation, die eigentliche Durchführung und Nachsorge. Genau aufgeführt ist zudem, was wie dokumentiert werden muss. /



PHARMAKOTHERAPIE

Welchen Einfluss hat die Epigenetik?

Von Eva Gottfried / Die Fortschritte in der epigenetischen Forschung haben Einzug in die Pharmakotherapie gefunden. Epigenetische Modifikationen beeinflussen die Arzneimittelwirkung, können aber auch selbst durch Arzneistoffe, Ernährung und Umweltfaktoren beeinflusst werden. Die Epigenetik könnte zu einem wichtigen Element der stratifizierten personalisierten Medizin werden.

Wirksamkeit, Toxizität und Nebenwirkungen vieler Arzneistoffe können von Patient zu Patient variieren. Das wird häufig auf genetische Varianten der ADME-Gene zurückgeführt, die zum einen vererbt werden, zum anderen durch Mutation entstehen und Absorption, Distribution, Stoffwechsel und Exkretion (ADME) bestimmen (1). So wird der aktive Metabolit des Thrombozytenaggregationshemmers Clopidogrel über CYP2C19 gebildet und hemmt den Adenosindiphosphat-Rezeptor (P2Y₁₂-Rezeptor) auf Thrombozyten. CYP2C19 tritt in verschiedenen Genvarianten auf, die mit unterschiedlich starker Hemmung der Thrombozytenaggregation korreliert sind und als relevant für die Dosisfindung erachtet werden (2).

In den vergangenen Jahren wurde allerdings deutlich, dass neben genetischen Varianten auch epigenetische Mechanismen im Zellkern dazu beitragen, welche Gene im Patienten tatsächlich abgelesen und welche stillgelegt werden. Dabei steuern epigenetische Markierungen an der Erbsubstanz die Expression von Proteinen, zum Beispiel von Rezeptoren, Transportern oder Proteinen mit enzymatischer Aktivität zur Metabolisierung. So wurde in aktuellen Untersuchungen ein verändertes epigenetisches Profil der Blutzellen in Zusammenhang mit einer Clopidogrel-Resistenz gebracht (3). Dies zeigt, wie die Epigenetik in der Arzneimittelforschung an Bedeutung gewinnt.

Die detaillierte Aufklärung der epigenetischen Mechanismen im Kontext der Arzneimittelwirkung übernimmt die Pharmakoepigenetik. Sie untersucht auch, welche Faktoren – von Ernährung über Pestizide, Bisphenol A (BPA) aus Kunststoffartikeln bis hin zu Lebensumständen – die Epigenetik und damit auch die Medikamentenwirkung beeinflussen können (1).

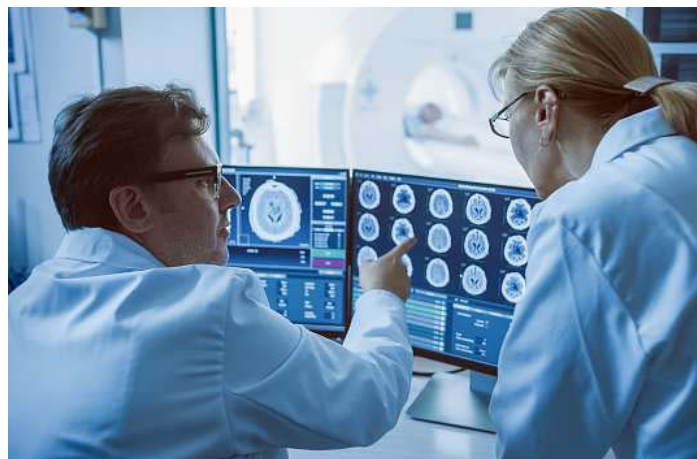
Epigenetische Muster steuern die Genexpression

Gesunde Zellen eines Organismus haben alle dieselbe DNA, deren etwa 2 m langer Doppelstrang im Zellkern eng gepackt um Proteinkomplexe (Histone) gewickelt ist und so das Chromatin bildet. An Stellen der DNA, an denen gerade Gene abgelesen werden, ist das Chromatin aufgelockert, sodass Transkriptionsfaktoren binden und das Ablesen der DNA starten können. An Bereichen, die gerade nicht abgelesen werden, bleibt das Chromatin dicht gepackt.



Ein wichtiger epigenetischer Modulator: Methylreste an Cytosinbasen der DNA entscheiden mit darüber, ob ein Genabschnitt abgelesen wird oder nicht. Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere epigenetische Modifikationen.

Foto: DKFZ/Schuster



Zur Diagnose und Therapieplanung bei Patienten mit Hirntumoren werden nicht nur bildgebende Verfahren eingesetzt, sondern auch epigenetische Marker überprüft.

Foto: Shutterstock/Gorodenkoff

Das Öffnen und Schließen der Bereiche wird über epigenetische Markierungen (epigenetic marks) gesteuert, die an DNA und Histone als chemische Anhängsel angefügt und wieder abgetrennt werden können. Anders als Mutationen verändern die angehängten Methyl- und Acetylgruppen nicht die DNA-Sequenz als solche, sondern lediglich die Verpackung der DNA. Damit regeln sie deren Zugänglichkeit für Transkriptionsfaktoren und Polymerasen sowie gemeinsam mit der Stabilität der gebildeten mRNA die Effizienz der Genexpression. Die Gesamtheit der epigenetischen Markierungen wird als Epigenom bezeichnet.

Durch die Entwicklung von Next-Generation-Sequencing und Auswerte-Algorithmen in den letzten zwei Dekaden wurde das »Mapping«, das heißt die Bestimmung epigenetischer Muster in Proben von Zellen, Gewe-

ben und Körperflüssigkeiten, möglich. Mehr als 20 verschiedene Mechanismen sind inzwischen bekannt, von denen die DNA-Methylierung, die Histonmethylierung und -acetylierung sowie die nicht-codierende RNA bisher am besten beschrieben sind (Tabelle 1) (4, 5).

Bei der DNA-Methylierung hängen zelluläre DNA-Methyltransferasen (DNMT) Methylgruppen an das Nukleotid Cytidin, wenn dieses in sogenannten CpG-Inseln (Cytosin-phosphatidyl-Guanin-Inseln) der DNA-Sequenz vorkommt. Die Methylreste werden wie Stecknadelköpfe angebracht, an die wiederum methylbindende Proteine anheften können und so zur Kondensation (Verdichtung) des Chromatins und damit Behinderung der Transkription führen (»gene silencing«).

Neben der DNA können auch die Histone durch Methylierung und Acety-

lierung an ihren Seitenketten verändert werden. Das Anhängen und Abspalten übernehmen Histonmethyltransferasen (HMT) und Histonacetyltransferasen (HAT) sowie Histonemethylasen (HDM) und Histondeacetylasen (HDAC) (4).

Als drittes wichtiges regulatorisches Element wirkt sogenannte nicht-codierende RNA (ncRNA). Hierbei handelt es sich um kurze Ribonucleinsäure-Sequenzen, die nicht in Proteine umgesetzt werden, sondern regulatorische Funktionen bei der Genexpression und auf Proteinebene haben. Sie bilden mit Proteinen Komplexe und behindern so die Proteinsynthese (Translation). Am besten untersucht sind microRNA (miRNA) und lncRNA (long non-coding RNA) mit einer Länge von etwa 22 bis 200 Nukleotiden (5).

Nützlich als Biomarker und Vorhersagetool

Epigenetische Markierungen spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Differenzierung von Zellen. Veränderungen werden mit verschiedenen Erkrankungen von Krebs, Diabetes bis zu neurologischen Störungen in Zusammenhang gebracht. So gilt ein verändertes genomisches DNA-Methylierungsmuster als häufiger Auslöser von unkontrolliertem Zellwachstum im Rahmen der Tumorentstehung. Erste In-vitro-Assays zum Nachweis methylierter DNA wurden bereits als Biomarker für die Tumordiagnostik entwickelt. Die Methylierungs-Assays Epi proColon® (FDA-Zulassung) und Epi proLung® (CE-Zertifizierung) sind bereits kommerziell erhältlich, wenn auch die Erstattung in Europa noch umstritten ist (6).

Epigenetische Modifikation	Effekt auf Genaktivität
DNA-Methylierung: Anhängen von Methylgruppen an DNA, kompakteres Chromatin	Abschalten (Gene Silencing) durch Hemmung der Transkription
Histonacetylierung: Anhängen von Acetylgruppen an Histone, gelockertes Chromatin	Aktivierung der Transkription
Histonmethylierung: Anhängen von Methylgruppen an Histone	je nach Modifizierungsgrad und Stelle: Abschalten oder Aktivierung der Transkription
nicht-codierende RNA (ncRNA) wie microRNA und lncRNA: Komplexbildung mit Proteinen und Bindung an mRNA	Hemmung der Translation (Proteinsynthese)

Tabelle 1: Häufige epigenetische Modifikationen und ihre Wirkung auf die Genexpression

Auch beim Ansprechen von Krebszellen auf Chemotherapeutika wird der Epigenetik eine wichtige Rolle zugesprochen. So kann beim Glioblastom, einem bösartigen Hirntumor, die Bestimmung methylierter DNA bereits zur Therapievorhersage beitragen. Hierbei wird anhand des DNA-Methylierungsgrades am Promotor des DNA-Reparaturgens MGMT (O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) abgeschätzt, ob eine Chemotherapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Temozolomid beim einzelnen Patienten Erfolg versprechend ist oder nicht (7, 8).

In anderen Studien wurde das Ansprechen des Brustkrebsmedikaments Tamoxifen mit dem Auftreten von microRNA bei Estrogenrezeptor-(ER-) positivem Brustkrebs korreliert. Wenn sich der Zusammenhang in weiteren Studien bestätigt, könnte microRNA in Zukunft die Bestimmung des Rezidivrisikos unterstützen (9).

Epidrugs gegen Krebs

Die Erkenntnis, dass im Tumor wachstumsrelevante Gene durch epigenetische Markierungen an- und abgeschal-



Bei bestimmten Leukämieformen sind auch sogenannte Epidrugs im Einsatz. Diese modifizieren epigenetische Markierungen von Genen. Foto: Shutterstock/Ljupco Smokovski

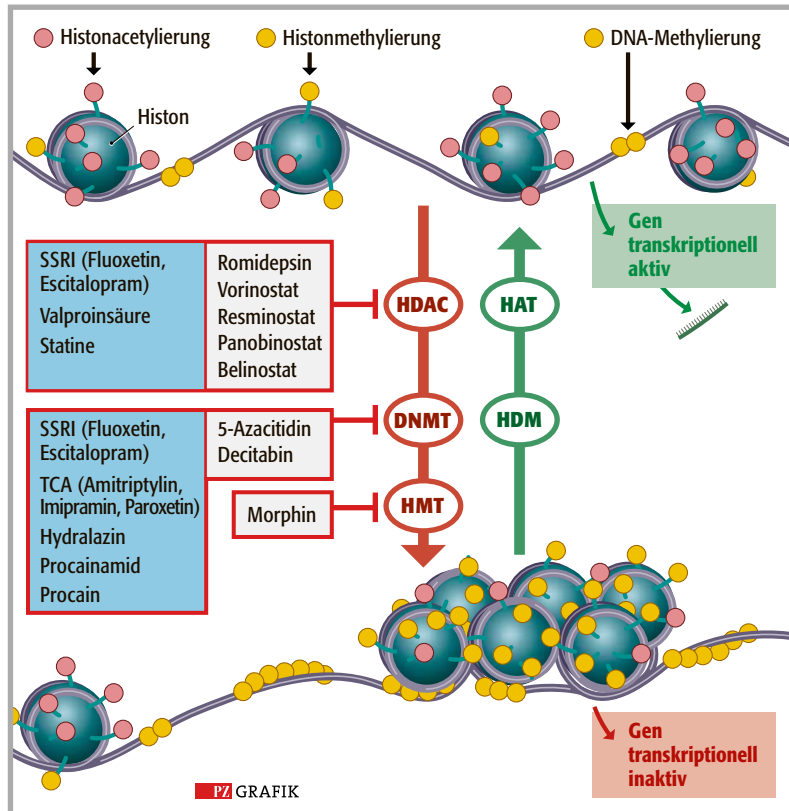
tet werden, hat zur Entwicklung sogenannter Epidrugs geführt, die direkt auf Ebene der Epigenetik eingreifen und das An- und Abhängen der Markierungen beeinflussen. Einige haben sich als direkt zytotoxisch erwiesen, andere hemmen die Resistenzentwicklung der Tumorzellen gegenüber

verschiedenen Therapeutika. Eine Reihe von Inhibitoren der DNA-Methyltransferasen (DNMT), der Histondeacetylasen (HDAC) und der Histonmethyltransferasen (HMT) sind inzwischen gut etabliert und werden meist in Kombination mit klassischen Chemotherapeutika verabreicht (Grafik) (10).

So sind die DNMT-Inhibitoren Azacitidin und Decitabin seit mehr als zehn Jahren in den USA und Europa zugelassen und unterstützen die Therapie von akuter myeloischer Leukämie (AML), myelodysplastischem Syndrom und myelomonozytärer Leukämie. Sie lagern sich in die DNA der Krebszellen ein und unterdrücken die Methylierung an CpG-Inseln der DNA, was zur Reaktivierung und Normalisierung der Genexpression führt (10).

HDAC-Hemmer wie Vorinostat, Belinostat und Decitabin sowie das auch in der EU zugelassene Panobinostat verhindern das Abtrennen von Acetylresten an Histonen, lockern damit das Chromatin auf und reaktivieren im Tumor stillgelegte Gene. Die teils nur in den USA, teils auch in Europa zugelassenen Substanzen kommen unter anderem beim kutanen T-Zell-Lymphom und Multiplen Myelom zum Einsatz. Auch einige natürlich vorkommende Substanzen wie das Antimykotikum Trichostatin aus dem Bakterium *Streptomyces platensis* wirken als HDAC-Hemmer, wurden aber nur in wenigen Studien mit Blick auf eine mögliche Tumorthherapie untersucht (11, 12).

Als eine weitere Gruppe werden Histonmethyltransferase-Inhibitoren wie Tazemetostat beim follikulären Lymphom untersucht. Diese Enzyme



Grafik: Epigenetische Targets von Arzneistoffen, die bereits als Epidrugs eingesetzt werden (grau unterlegte Kästen) oder deren epigenetische Effekte bekannt sind (blau unterlegt); mod. nach (14)

DNMT: DNA-Methyltransferase, HAT: Histonacetyltransferase, HDM: Histondemethylase, HDAC: Histondeacetylase, HMT: Histonmethyltransferase Grafik: PZ/Stephan Spitzer

hängen bis zu drei Methylgruppen an Histonproteine der Krebszellen an und beeinflussen damit die Genexpression (11, 12).

Auch nicht-codierende RNA wie miRNA und lncRNA gelten als attraktiver Ansatz für die Therapie. Diese RNA-basierten Therapeutika werden in Form von Antisense-Oligonukleotiden und kleinen interferierenden RNA-Stücken entwickelt. Der Erfolg war bisher uneinheitlich und insbesondere mit Blick auf die Wirkstärke und Toxizität gibt es noch Entwicklungsbedarf (13).

Etablierte Arzneistoffe mit epigenetischer Wirkung

Bisherige Epidrugs wurden durch traditionelles Drug Discovery entwickelt, was mit hohen Kosten verbunden ist. Neue Möglichkeiten ergeben sich durch »Drug Repurposing«, das heißt der Analyse vorhandener Arzneistoffe für neue therapeutische Zwecke (11).

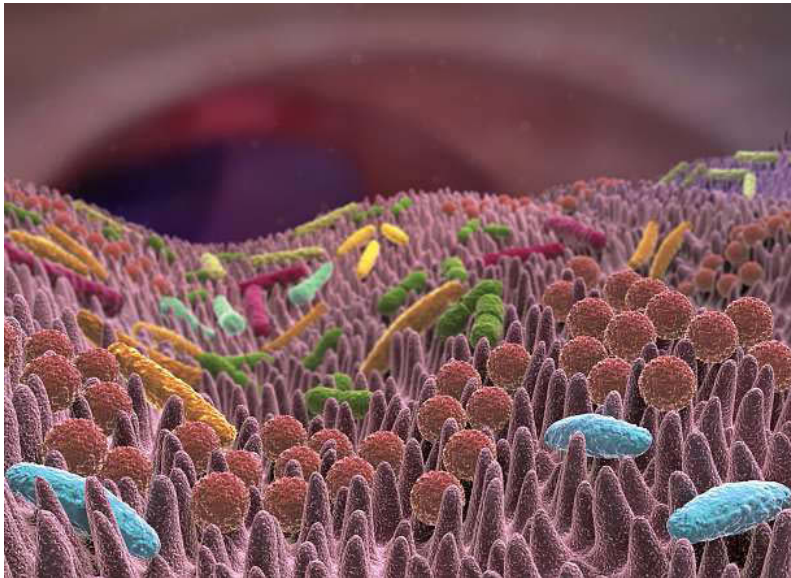
Die Identifizierung möglicher Kandidaten erfolgt anhand gesammelter Datensätze zu Substanzen, bei denen die präklinische Phase bereits abgeschlossen ist. Das spart Zeit und verbessert die Kosten-Nutzen-Effizienz der Entwicklung. In den Blick genommen werden Arzneistoffe, die zuvor für andere Indikationen zugelassen waren, wegen unerwünschter Wirkungen oder Sicherheitsbedenken aber vom Markt genommen wurden oder durch Off-Target-Effekte aufgefallen sind. Auch die Entdeckung neuer Erfolg versprechender Zielmoleküle macht die Neupositionierung von Arzneistoffen für die pharmazeutische Industrie attraktiv (11).

So gibt es schon länger Hinweise darauf, dass auch etablierte Arzneistoffe aus der Neurologie, Kardiologie oder Anästhesie epigenetische Mechanismen der Zellen beeinflussen. Ein Beispiel ist das Antiepileptikum Valproinsäure (Valproat), das spannungsabhängige Natrium- und Calciumkanäle blockiert und die GABA-Konzentrationen im Gehirn durch Einfluss auf GABA-Synthese und -Abbau verringert. Darüber hinaus beeinflusst Valproat in verschiedenen Tumorzelllinien auch die Aktivität von Histondeacetylasen und damit die Genexpression. Auch der gefäßerweiternde Blutdrucksenker Hydralazin, das Antiarrhythmikum Procainamid und das Lokalanästhetikum Procain wurden als epigenetisch wirksame Substanz beschrieben, welche die DNA-Methylierung effektiv inhibieren können (14).

Außerdem zeigt sich der Einfluss der Epigenetik auch im neuropsychiatrischen Bereich immer deutlicher. So wurde unter experimentellen Bedingungen gefunden, dass die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Imipramin und Paroxetin die Aktivität von DNA-Methyltransferasen und die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) Escitalopram und Fluoxetin die DNA-Methylierung und Histonacetylierung beeinflussen (Grafik) (15, 16).

Auch psychoaktive Substanzen wie Opiode und Tetrahydrocannabinol (THC) werden hinsichtlich epigenetischer Effekte untersucht. Opiode erhöhen den Dopaminspiegel im Gehirn und aktivieren damit das Belohnungssystem. Neben DNA-Methylierung und Histonacetylierung beeinflussen sie die Expression von ncRNA im gesamten Belohnungsschaltkreis, was auch für die Entwicklung von Abhängigkeiten von Kokain und Opioiden verantwortlich gemacht wird (17, 18, 19).

All diese Beobachtungen sind Hinweise aus experimentellen Ansätzen. Ob und wie sie die Wirkung oder Nebenwirkungen der Arzneistoffe im Menschen erklären können, bedarf noch mehr Untersuchungen.



Die mikrobielle Darmflora beeinflusst das Epigenom vor allem durch Bildung kurzkettiger Fettsäuren wie Acetat, Butyrat und Propionat aus Ballaststoffen. Foto: Fotolia/alex

Epigenetische Mechanismen stehen nie für sich allein, sondern führen im Zusammenspiel mit unterschiedlichen genetischen Varianten zur individuellen Wirkung. Außerdem wird die Epigenetik auch durch exogene Faktoren wie Ernährung, Umgebungsfaktoren und Lebensumstände beeinflusst.

Einfluss von Ernährung und Mikrobiom

Die Wirkung einer ganzen Reihe von Vitaminen, Fettsäuren und anderen

Nahrungsbestandteilen auf den Körper wird umfassend untersucht. Auch wenn viele Effekte bisher erst unter experimentellen Bedingungen beschrieben sind, mehrten sich die Hinweise, dass die Epigenetik ein Bindeglied zwischen Ernährung und Umweltbedingungen auf der einen Seite und gesundheitlichen Veränderungen auf der anderen Seite ist (4).

So dienen Vitamin B6 und 12, Folsäure sowie Cholin und Betain als Vorläufersubstanzen von S-Adenosyl-

methionin (SAM), das als Methyl donor an der DNA-Methylierung beteiligt ist. Polyphenole, zum Beispiel aus Grüntee-Extrakten und Epigallocatechingallat (EGCG), Flavonoide wie Quercetin, Fisetin und Flavonole sowie Resveratrol und Kaffeesäure wirken dagegen als Methylierungsinhibitoren. Isoflavonoide wie Genistein aus der Sojabohne fördern über die Aktivierung von Estrogenrezeptoren die Histonacetylierung, wohingegen für Knoblauchinhaltsstoffe wie Diallyldisulfide, S-Allylmercaptocystein und Allylmercaptan sowie für das Isothiocyanat Curcumin hemmende Effekte auf Histondeacetylasen beschrieben sind (14) (Tabelle 2).

Auch die im Darm lebenden Mikroorganismen beeinflussen über ihre Metabolite das Epigenom. Hier stehen insbesondere kurzkettige Fettsäuren (short-chain fatty acids, SCFA) wie Acetat, Butyrat und Propionat im Fokus, die im Darm durch Fermentation von Ballaststoffen gebildet werden und auf Histonacetylierung und -methylierung einwirken. Untersuchungen im Mausmodell beschreiben unterschiedliche Effekte je nach ballaststoffreicher (polysaccharidreicher) Ernährung und westlicher, polysaccharidarmer Ernährung (20).

Der Zusammenhang von Mikrobiom und Immunsystem wird ebenfalls umfassend untersucht und die Aktivierung der Immunzellen mit epigeneti-

Wirkung*	Substanzgruppe	Beispiele wirksamer Substanzen**
DNA-Methylierung verringert	Polyphenole	Grüntee-Extrakte und Epigallocatechingallat (EGCG) Flavonoide (Quercetin, Fisetin, Flavonole) Resveratrol
	Phenolsäuren	Kaffeesäure, Chlorogensäure
	Diarylheptanoide	Curcumin
DNA-Methylierung gesteigert	Vitamine	Folsäure, Vitamin B6 und B12
	Vitamine	Cholin
	Aminosäuren und -derivate	Methionin, Betain
Histonacetylierung moduliert	Sulfide	Diallyldisulfid (DADS), S-Allylmercaptocystein, Allylmercaptan
	Isothiocyanate	Sulforaphan
	Isoflavonoide	Genistein
	Polyphenole	Resveratrol
	kurzkettige Fettsäuren (SCFA)	Butyrat, Acetat
	endokriner Disruptor	Bisphenol A

Tabelle 2: Beispiele für Nahrungsbestandteile mit Einfluss auf epigenetische Mechanismen (16, 20, 22)

*) Effekte unter experimentellen Bedingungen; **) nicht alle Mitglieder einer Substanzgruppe zeigen dieselben Effekte

schen Signaturen in Verbindung gebracht. Monozyten, Makrophagen und NK-Zellen des angeborenen Immunsystems können eine Art Training durchlaufen, das zu einer verbesserten ersten schnellen Immunantwort bei Infektionen führt. Dieses Training kann beispielsweise durch β -Glucan angetrieben werden, ein Polysaccharid, das natürlicherweise in den Zellwänden von Getreide, Hefen, Bakterien und Pilzen vorkommt. In vitro zeigten sich in verschiedenen Genclustern der Immunzellen verstärkt Histonmodifikationen (21). Inwieweit sogenannte Immunstimulanzen wie Echinacea- und Zistrosenextrakte, Vitamin C, Zink, Probiotika, verschiedene Substanzen der Phytotherapie oder Stress epigenetische Mechanismen beeinflussen, ist in der wissenschaftlichen Literatur noch umstritten (14, 15, 16).

Kann Ernährung negative Effekte wieder aufheben?

Auch zahlreiche Umweltschadstoffe sind als epigenetisch aktiv beschrieben, darunter Metalle wie Arsen, Feinstaub aus der Luftverschmutzung, organische Verbindungen, Pestizide und Bisphenol A (BPA). Letzteres wird bei der Herstellung von Kunststoffen und Epoxidharz eingesetzt und gilt als endokriner Disruptor, das heißt als Substanz mit hormonähnlicher Wirkung. Wie andere hormonaktive Substanzen greift BPA in epigenetische Mechanismen ein (Methylierung von CpG-Inseln, Histonmodifikation, Bildung von ncRNA) und verändert damit die Genexpression (22).

Es gibt Hinweise, dass bestimmte Nährstoffe und Ernährungsmuster vor solchen negativen Effekten schützen können. So wurde im Mausmodell gezeigt, dass eine gute Versorgung mit Methyllieferanten wie Vitamin B12 und Folat die Epigenom-verändernde Wirkung von BPA dämpfen kann (22).

Die Pharmakoepigenetik ist eine noch recht junge Wissenschaft, die gemeinsam mit der Pharmakogenetik den Effekt auf und von Arzneistoffe(n) untersucht. Mit Erkenntnissen zur epigenetischen Regulation von Stoffwechsel und Transport sowie Targets und Rezeptoren der Arzneistoffe trägt sie zur Aufklärung von individuellem Ansprechen und Nebenwirkungen bei und unterstützt die Entwicklung von Biomarkern und Epidrugs zur Entwicklung stratifizierter personalisierter Therapien (23). /

Literatur

- 1) Lauschke, V. M., et al., Novel genetic and epigenetic factors of importance for inter-individual differences in drug disposition, response and toxicity. *Pharmacology & Therapeutics* 197 (2019) 122–152.
- 2) Sauße, T., Clopidogrel-Dosierung in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp. *Arzneimitteltherapie*. 2012, 30 (03). www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2012/03/clopidogrel-dosierung-in-abhaengigkeit-vom-cyp2c19-genotyp.html
- 3) Yang, J., Clopidogrel resistance is associated with DNA methylation of genes from whole blood of humans. *Front. Genet.* 2021. DOI: 10.3389/fgene.2020.583215
- 4) Binder, E., Umwelt und Epigenetik. *Nervenarzt* 90 (2019) 107–113. DOI: 10.1007/s00115-018-0657-3
- 5) Zesch, M., Horsthemke, B., Next-Generation-Sequencing in der Epigenetik. *medgen* 31 (2019) 205–211. DOI: 10.1007/s11825-019-0245-3
- 6) DNA-Methylierungsanalyse auf dem Vormarsch. 2019. www.labo.de/bioanalytik/dna-methylierungsanalyse-auf-dem-vormarsch.htm; aufgerufen 14.01.2022.
- 7) Pulverer, W., et al., A simple quantitative diagnostic alternative for MGMT DNA-methylation testing on RCL2 fixed paraffin embedded tumors using restriction coupled qPCR. *Clin Neuropathol*, 33(1) (2014) 50–60. DOI: 10.5414/NP300633.
- 8) Egger, G., Epigenetic Biomarkers in Cancer. *ESMO Open*. 2018. Aug 3;3(5):e000416. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000416. Podcast: www.applied-diagnostics.at/new-podcast-epigenetic-biomarkers-in-cancer
- 9) Barazetti, J. F., et al., From Micro to Long: Non-Coding RNAs in Tamoxifen Resistance of Breast Cancer Cells. *Cancers*. 2021, 13 (15) 3688. DOI: 10.3390/cancers13153688
- 10) Ganesan, A., et al., The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. *Clinical Epigenetics* 11 (2019) Art. Nr. 174. DOI: 10.1186/s13148-019-0776-0
- 11) Montalvo-Casimiro, M., et al., Epidrug Repurposing: Discovering New Faces of Old Acquaintances in Cancer Therapy. *Front. Oncol.* 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.605386
- 12) Furtado, C. L. M., et al., Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics* 2019, Dec;14(12) 1164–1176. DOI: 10.1080/15592294.2019.1640546
- 13) Winkle, M., et al., Noncoding RNA therapeutics — challenges and potential solutions. *Nature Reviews Drug Discovery* 20 (2021) 629–651.
- 14) Weseler, A. R., Über den Genen: Epigenetik – Teil 2. *Pharmazeutische Wissenschaft. Zertifizierte Fortbildung*. 2014; www.researchgate.net/publication/261871587_Uber_den_Genen_Epigenetik_-_Teil_2
- 15) Reinhold, A. K., et al., Epigenetik – Wichtiges für Anästhesisten, Schmerz- und Intensivmediziner. *Der Anaesthesist* 67 (2018) 246–254.
- 16) Ziegler, C., et al., Patho- und Therapieepigenetik psychischer Erkrankungen. *Der Nervenarzt* 89 (2018) 1303–1314.
- 17) Stewart, A. F., Epigenetics of Drug Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 11(7) (2021). DOI:10.1101/cshperspect.a040253.
- 18) Browne, C. J., et al., Epigenetic Mechanisms of Opioid Addiction. *Biol Psychiatry* 87(1) (2020) 22–33. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.06.027
- 19) Cannabis: »Low-Dose«-THC hält Altern des Gedächtnisses (bei Mäusen) auf. *Dt. Ärztebl.* 2017; [www.aerzteblatt.de/nachrichten/74605/Cannabis-Low-Dose-THC-haelt-Altern-des-Gedaechtnisses-\(bei-Maeusen\)-auf](http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/74605/Cannabis-Low-Dose-THC-haelt-Altern-des-Gedaechtnisses-(bei-Maeusen)-auf)
- 20) Krautkramer, K. A., et al., Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues. *Mol. Cell* 64 (2016) 982–992.
- 21) Netea, M. G., et al., Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* (2016) 352 (6284): aaf1098. DOI: 10.1126/science.aaf1098
- 22) Tiffon, C., The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (2018) 3425. DOI: 10.3390/ijms19113425
- 23) Majchrzak-Celińska, A., Baer-Dubowska, W., Pharmacoeugenetics: an element of personalized therapy? *Metabolism & Toxicology* 2016. DOI: 10.1080/17425255.2017.1260546



DIE AUTORIN

Eva Gottfried ist Diplom-Biologin und Übersetzerin. Sie studierte an der Universität Heidelberg und schloss 1994 ihre Diplomarbeit am DKFZ Heidelberg ab. Ihre Promotionsarbeit fertigte sie am Institut für Immunologie der LMU München an. Dr. Gottfried arbeitete viele Jahre als wissenschaftliche Assistentin am Uniklinikum Regensburg im Bereich Hämatologie/Onkologie und habilitierte sich dort in Experimenteller Medizin mit einer Arbeit zur Modulation der Immunantwort im Tumormilieu. Seit 2014 arbeitet sie als Selbstständige in der Wissenschaftskommunikation und im Medical Writing.



Dr. habil. Eva Gottfried,
BioMedTech Communications, 93059 Regensburg
E-Mail: gottfried@biomedtechcommunications.com



Nach einer Coronainfektion gilt man als genesen – zum Beleg braucht man aber meist einen PCR-Nachweis.

Foto: Adobe Stock/geargodz

COVID-19

Wann sich Genesene impfen lassen sollen

Von Christina Hohmann-Jeddi / Wer eine Coronainfektion überstanden hat, gilt als genesen. Aber nicht für lange. Um einen vollständigen Immunschutz zu haben, müssen noch Impfungen folgen. Doch wer sollte wann und wie geimpft werden?

Um den Genesenenstatus herrscht derzeit einige Verwirrung. Mitte Januar hatte das Bundesgesundheitsministerium (BMG) nach Vorgaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) den Genesenenstatus von sechs Monaten auf drei Monate verkürzt. Der medizinische Grund hierfür ist die Verbreitung der Omikron-Variante von SARS-CoV-2, vor der eine durchgemachte Infektion sowie auch Coronaimpfungen nur unzureichenden Schutz bieten.

Laut den fachlichen Vorgaben des RKI können seit dem 15. Januar Covid-19-Genesenennachweise dann ausgestellt werden, wenn sie drei Kriterien erfüllen: Zum einen muss die Coronatestung zum Nachweis der Infektion durch eine Labordiagnostik mittels Nukleinsäurenachweis (PCR, PoC-PCR oder weitere Methoden der Nukleinsäureamplifikationstechnik) erfolgt sein. Das bedeutet, dass Antikörpertests (serologische Nachweise) nicht ausreichen. Zum anderen muss das Datum der Abnahme des positiven Tests mindestens 28 Tage und höchstens 90 Tage zurückliegen. In anderen Wor-

ten: Der Genesenennachweis hat nur noch 62 Tage Gültigkeit.

Wer gilt als grundimmunisiert?

Um gegen Covid-19 grundimmunisiert zu sein, muss nach der Genesung noch eine Coronaimpfung folgen. Die Empfehlungen, welche Genesenen zu welchem Zeitpunkt eine Impfung erhalten sollen, spricht die Ständige Impfkommission (STIKO) aus. Eine entsprechende Tabelle ist in den Empfehlungen enthalten, die im »Epidemiologischen Bulletin« (Nr. 3/2022) veröffentlicht sind (siehe Tabelle Seite 33). Für genesene Kinder unter zwölf Jahren gibt es keine generelle Empfehlung der STIKO zu einer Covid-19-Impfung, lediglich vorerkrankte Kinder zwischen fünf und elf Jahren sollen nach Infektion noch eine Impfdosis erhalten.

Bei Genesenen ab zwölf Jahren unterscheidet die STIKO nach dem Zeitpunkt der Infektion und der Art des Infektionsnachweises, wie weiter vorgehen ist. Der STIKO zufolge sollten alle Personen ab zwölf Jahren, die eine

durch PCR-Testung gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, eine Covid-19-Impfstoffdosis im Abstand von drei Monaten nach der Infektion erhalten. Die Gabe der Impfstoffdosis ist bereits ab vier Wochen nach dem Ende der Covid-19-Symptome möglich, wenn etwa eine Exposition gegenüber neu aufgetretenen Virusvarianten anzunehmen ist, gegen die eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion alleine keinen längerfristigen Schutz vermittelt (Immunflucht-Varianten). »Die aktuell zirkulierende Omikron-Variante ist eine solche Variante«, heißt es von der STIKO. Bislang gibt es keine Empfehlung zum spätestmöglichen Zeitpunkt der Erstimpfung nach Genesung, über den hinaus eine zweimalige Impfung empfohlen würde.

Antikörpertest geht auch

Anders als beim Covid-19-Genesenennachweis ist bei der Ausstellung eines Covid-19-Impfzertifikats für Genesene auch ein serologischer Nachweis (Antikörpertest) einer Coronainfektion möglich: Da bei diesen keine sichere Aussage über den Infektionszeitpunkt getroffen werden könne, solle die notwendige einzelne Impfstoffdosis bereits ab vier Wochen nach der Labordiagnose gegeben werden, heißt es von der STIKO. An diese labordiagnostischen Befunde stellt die Kommission spezielle Anforderungen: »Sie sollen in einem nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) arbeitenden oder nach DIN EN ISO 15189 akkreditierten Labor erhoben worden sein.«

Einen Sonderfall stellen Personen mit Immunschwäche dar: Laut STIKO solle bei immundefizienten Patienten, die nachweislich eine Coronainfektion durchgemacht haben, im Einzelfall entschieden werden, ob eine Impfdosis zur Grundimmunisierung ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht

werden sollte. Dies hänge maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.

Auffrischung für alle empfohlen

Für alle Genesenen ab zwölf Jahren, die nach einer Infektion noch eine zusätzliche Impfung erhalten haben, empfiehlt die STIKO eine Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff. Jugendliche von zwölf bis 17 Jahre sollten hierfür eine Dosis Comirnaty® (Biontech/Pfizer) in einer Dosierung von 30 µg im Abstand von drei bis sechs Monaten zur vorangegangenen Impfdosis erhalten. Ab 18 Jahre gilt: Der Booster sollte im Abstand von »in der Regel drei Monaten zur vorausgegangenen Impf-

dosis« ebenfalls mit Comirnaty in der gleichen Dosierung erfolgen. Über-30-Jährige können auch den mRNA-Impfstoff Spikevax® (50 µg) von Moderna als Booster erhalten.

Bei Personen, die sich nach ein oder zwei Impfdosen mit Corona infizieren, gelten wieder besondere Regeln: Hier wird nach dem Abstand der Infektion zur Impfung unterschieden, ob eine zweite Impfdosis zur Grundimmunisierung notwendig ist. Liegen zwischen der ersten Impfdosis und der nachfolgenden Infektion weniger als vier Wochen, muss noch eine zweite Impfdosis folgen (bei PCR-Bestätigung Impfung nach drei Monaten und bei serologischem Nachweis Impfung nach mindestens vier Wochen). Liegen zwischen

der ersten Impfdosis und der Infektion vier Wochen oder mehr, ist die Grundimmunisierung damit abgeschlossen. Auch diese Personen sollten sich nach den oben genannten Bedingungen boostern lassen. Das gilt auch für Personen, die sich nach einer vollständigen Grundimmunisierung (mit zwei Dosen) noch infizieren – sie sollten laut STIKO ebenfalls drei Monate nach der Infektion einen Booster erhalten.

Aus immunologischer Sicht ist Letzteres nicht vollständig nachzuvollziehen – gerade mit Blick auf die jetzt kursierende Omikron-Variante. Vor Kurzem berichteten Experten bei einer Veranstaltung des Science Media Center Deutschland, dass doppelt Geimpfte, die sich mit Omikron infizieren,

SARS-CoV-2-Infektions- bzw. Covid-19-Impfanamnese			Weiteres Vorgehen	
1. Ereignis	2. Ereignis	3. Ereignis	Grundimmunisierung	Auffrischimpfung (≥ 12 Jahre)
SARS-CoV-2-Infektion	–	–	Bei PCR-Nachweis 1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate nach Infektion* Bei serologischem Nachweis 1 Impfstoffdosis im Mindestabstand von 4 Wochen zur Labordiagnose*	
SARS-CoV-2-Infektion	1. Impfstoffdosis ≥ 4 Wochen (serologische Diagnose) bzw. ≥ 3 Monate (PCR-basierte Diagnose) nach Infektion	–	Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	12- bis 17-Jährige: Comirnaty (30 µg) in einem Abstand von 3 bis 6 Monaten.
SARS-CoV-2-Infektion	1. Impfstoffdosis ≥ 4 Wochen (serologische Diagnose) bzw. ≥ 3 Monate (PCR-basierte Diagnose) nach Infektion	2. Impfstoffdosis		≥ 18-Jährige: Comirnaty (30 µg) oder Spikevax (50 µg) (≥ 30-Jährige) im Abstand von in der Regel 3 Monaten zur vorangegangenen Impfstoffdosis oder zur vorangegangenen Infektion (je nachdem, welches Ereignis zuletzt aufgetreten ist)
1. Impfstoffdosis	SARS-CoV-2-Infektion < 4 Wochen nach Impfung	–	Bei PCR-Nachweis 1 Impfstoffdosis in der Regel 3 Monate nach Infektion* Bei serologischem Nachweis 1 Impfstoffdosis im Abstand von 4 Wochen zur Labordiagnose*	
1. Impfstoffdosis	SARS-CoV-2-Infektion ≥ 4 Wochen nach Impfung	–	Keine weitere Impfstoffdosis zur Grundimmunisierung notwendig	
1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	SARS-CoV-2-Infektion		

STIKO-Empfehlung zur Durchführung der Grundimmunisierung und Auffrischimpfung bei unterschiedlichen Impfanamnesen und nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion bei Immungesunden (Stand: 20. Januar 2022)

*) Ab dem Alter von 12 Jahren und für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mit Vorerkrankungen

durch die Infektion ihre Immunantwort deutlich verbreitern könnten, sodass sie ältere Varianten und Omikron gut neutralisieren könnten. Dabei wirke die Infektion prinzipiell wie ein Booster. Ein dritter Kontakt mit dem Erreger – ob durch Infektion oder Impfung – führe nicht nur zum Anheben der Antikörpertiter, sondern auch zur Bildung von qualitativ hochwertigeren Antikörpern.

Wichtig zu wissen: Eine Durchbruchinfektion ändert nichts am Geimpfstatus. In der »Handlungshilfe zur nachträglichen Erstellung der Covid-19-Zertifikate durch Apotheker« der ABDA heißt es dazu: Apotheken könnten das Genesenenzertifikat auch generieren, wenn bereits Impfung vorläge, also trotz Impfung eine Coronainfektion nachgewiesen wurde. »Die bestehenden Covid-19-Impfzertifikate

behalten weiterhin ihre Gültigkeit. Die Zertifikate schließen sich bei Verwendung der entsprechenden Apps auch nicht gegenseitig aus.«

Umstrittene Verkürzung des Genesenenstatus

Die Verkürzung der Geltungsdauer des Genesenenzertifikats hatte, auch weil sie überraschend kam und keine Übergangsfristen enthält, für Unruhe gesorgt. Am 28. Januar verteidigte Bundesgesundheitsminister Professor Dr. Karl Lauterbach (SPD) die Regelung erneut als »sinnvoll«. »Bei Omikron haben wir das Problem, dass derjenige, der sich an der Delta-Variante infiziert hatte, sich schon nach drei Monaten an Omikron infizieren kann«, sagte Lauterbach in der Bundespressekonferenz in Berlin. Der Genesenenstatus für sechs Monate

sei mit Blick auf die nicht gebannte Infektionsgefahr »nicht sicher«.

In anderen EU-Staaten gelten Menschen, die sich mit dem Coronavirus infiziert haben, für einen Zeitraum von sechs Monaten als genesen. Die Regel betrifft auch Menschen, die beispielsweise von einem EU-Land in ein anderes reisen wollen. Deutschland setze sich auch dafür ein, dass der Genesenenstatus auf EU-Ebene auf drei Monate verkürzt werde, so Lauterbach.

RKI-Präsident Professor Dr. Lothar Wieler betonte, dass die Immunität nach Infektion weniger belastbar sei als nach Impfung und zudem auch interindividuell stark schwanke. »Nach Impfung gibt es eine viel definiertere Immunantwort«, so Wieler. Das rechtfertige auch, dass der Genesenenstatus zeitlich begrenzt sei. /

Biontech/Pfizer und Moderna: Omikron-Impfstoffe gehen in klinische Testung

Christina Hohmann-Jeddi, Daniela Hüttemann / Sowohl Biontech und Pfizer als auch das US-Unternehmen Moderna haben eine erste klinische Studie zur Untersuchung eines speziell auf die Omikron-Variante zugeschnittenen Coronaimpfstoffs begonnen.

Wie Biontech und Pfizer am 25. Januar mitteilten, sollen die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit ihres Impfstoffkandidaten in einer Studie mit bis zu 1420 Testpersonen im Alter von 18 bis 55 Jahren geprüft werden. Die Probanden sollen in drei Gruppen unterteilt werden: Die erste Gruppe

umfasst gut 600 Teilnehmer, die zwischen 90 und 180 Tagen vor Beginn der Studie bereits zwei Impfdosen eines Covid-19-Impfstoffs erhalten haben und nun eine oder zwei Dosen des Omikron-Impfstoffs bekommen. Die zweite, fast ebenso große Gruppe besteht aus geboosterten Menschen, die eine weitere Dosis des herkömmlichen Impfstoffs oder eine Dosis der Omikron-Vakzine erhalten. Die dritte Gruppe mit gut 200 Probanden setzt sich aus ungeimpften und bislang nicht an Covid-19 erkrankten Menschen zusammen, die dann drei Dosen der Omikron-

Vakzine bekommen. Das Mainzer Pharmaunternehmen und sein US-Partner Pfizer haben bereits mit der Produktion eines Omikron-Impfstoffs für eine spätere kommerzielle Nutzung begonnen. Biontech hatte erklärt, dass die beiden Unternehmen »bis März für eine Belieferung des Marktes bereit sind, wenn die behördlichen Genehmigungen vorliegen«.

Moderna gab zwei Tage nach Biontech und Pfizer bekannt, dass es eine Phase-II-Studie mit dem an die Omikron-Variante angepassten Impfstoff mRNA-1273.529 gestartet habe. In ihr sollen die Immunogenität, Sicherheit und Reaktogenität von mRNA-1273.529 als einmalige Auffrischungsdosis bei Erwachsenen im Alter ab 18 Jahre in zwei Kohorten (mit jeweils 300 Probanden) untersucht werden. Bei der ersten Kohorte handelt es sich um Personen, die zuvor mit zwei Dosen Spikevax® (100 µg) grundimmunisiert wurden. Die zweite Kohorte umfasst Personen, die zusätzlich zur Primärserie bereits eine 50-µg-Booster-Dosis Spikevax erhalten haben. Die Teilnehmer beider Kohorten erhalten in der Studie eine einzige Auffrischungsdosis von mRNA-1273.529 im Abstand von mindestens sechs Monaten zur vorherigen Impfung.

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat bislang noch nicht erklärt, ob sie einen an Omikron angepassten Covid-19-Impfstoff für notwendig hält und wie genau das Zulassungsverfahren für diesen sein wird. /



Bereits zwei an Omikron adaptierte mRNA-Impfstoffe sind in klinischer Testung.

Foto: Getty Images/
Westend61/
Stefan Rupp

COVID-19

Interferon-Antwort erklärt milde Verläufe

Von Christina Hohmann-Jeddi / Die zelluläre antivirale Abwehr, auch Interferon-Antwort genannt, entscheidet mit über den Verlauf einer Coronavirus-Infektion. Funktioniert sie gut, ist die Erkrankung mild – das scheint sowohl bei Kindern als auch bei der Omikron-Variante ein Faktor zu sein.

»Ein wichtiger Faktor, der über den Verlauf einer Coronainfektion mit entscheidet, ist die Interferon-Antwort der Zellen«, berichtete Dr. Marco Binder bei einer Presseveranstaltung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) am 21. Januar. Diese intrazelluläre Immunreaktion tritt sehr früh im Verlauf von Virusinfektionen auf und verlangsamt bereits nach ein bis zwei Tagen die Virusvermehrung. »Es ist die Immunantwort, die jede Körperzelle von uns durchführen kann, ohne professionelle Hilfe des Immunsystems«, sagte Binder. Sie trete auf, noch bevor andere Teile der angeborenen Immunabwehr wie natürliche Killerzellen oder Makrophagen aktiv würden und lange bevor das erworbene Immunsystem reagiere, berichtete der Biologe.

Diese intrazelluläre Immunantwort schlägt im Falle einer Virusinfektion Alarm. Dringen Coronaviren in Körperzellen ein, vervielfältigen sie dort ihr RNA-Genom. Diese RNA-Moleküle werden von Sensoren in der Zelle erkannt, was über eine Signalkaskade schließlich zur Bildung von Zytokinen, vor allem Interferon, führt. Interferon wird von den infizierten Zellen ausgeschüttet und wirkt auf diese, aber auch auf die noch nicht infizierten Nachbarzellen zurück, wo das Interferon-Signal die Expression von Hunderten Interferon-stimulierten Genen auslöst.

»Zusammen versetzt die Aktivität dieser Gene die Zelle in einen Zustand, die es jedem Virus schwer macht, sich zu vermehren«, sagte der Biologe. Einzelne Gene kodieren für Botenstoffe, die zusammen mit Interferon eine wichtige Schnittstelle zum restlichen Immunsystem bilden und etwa andere Immunzellen aktivieren.

Aufgrund der wichtigen Funktion des Interferon-Systems besitzen viele Viren, so auch SARS-CoV-2, Mechanismen, um es zu stören, berichtete Binder. Im Vergleich zu anderen Viren kön-

ne das Coronavirus sehr rasch mehrere Antagonisten produzieren, die effizient das Interferon-System hemmen, so dass kaum Interferon von infizierten Zellen produziert würde.

Alarmsystem bei Kindern ist sensitiver

Wie schnell das Interferon-System funktioniere, könne dafür verantwortlich sein, dass Kinder in der Regel milde oder asymptomatische Coronainfektio-

nen von Kindern sei somit deutlich sensitiver und könne früher Alarm schlagen. Entsprechend stark falle die Interferon-Produktion aus, die eine effektive Immunreaktion koordiniere und damit helfe, die Infektion zu beenden, bevor sie in die Lunge gelangt. Bei Erwachsenen mit einem weniger sensitiven Sensorsystem funktioniere dies nicht immer, sagte Binder.

Omikron schaltet Alarm offenbar schlechter aus

Ein deutsch-britisches Forscherteam zeigt jetzt auch, dass die Interferon-Antwort eine mögliche Ursache für die milderen Krankheitsverläufe bei der Omikron-Variante sein könnte. In Zellversuchen habe sich gezeigt, dass Omikron im Vergleich zur Vorgängervariante Delta die Interferon-Antwort weniger gut eindämmen könne, berichten Forscher und Forscherinnen des Uniklinikums Frankfurt am Main und der britischen University of Kent im Fachjournal »Cell Research« (DOI: 10.1038/



Kinder erkranken bei einer Coronainfektion in der Regel nicht schwer – das könnte am empfindlichen Viren-Alarmsystem in ihren Atemwegen liegen. Foto: Getty Images/Drazen Zigic

nen haben, erklärte der Biologe. Denn in einer Arbeit im Fachjournal »Nature Biotechnology« konnte ein Team um Binder zeigen, dass Kinder in den Zielzellen des Virus, den Epithelzellen der oberen Atemwege, eine höhere Expressionsrate der beiden Sensormoleküle RIG-I und MAD5, die Virus-RNA erkennen, aufweisen als Erwachsene (DOI: 10.1038/s41587-021-01037-9).

Das Expressionslevel hänge stark vom Alter ab. Das Interferon-System

s41422-022-00619-9). »Offenbar kann Omikron im Gegensatz zu Delta nicht verhindern, dass die befallenen Zellen Interferon produzieren und ausschütten«, sagte Professor Dr. Martin Michaelis von der School of Bioscience der University of Kent in einer begleitenden Mitteilung.

Bei der stark mutierten Omikron-Variante sind neben dem Spike-Protein auch Proteine verändert, die bekanntermaßen am Antagonismus der Interferon-Antwort beteiligt sind. /

NEUE DATEN

Long Covid bei Geimpften seltener

Von Theo Dingermann / Schützt eine Impfung vor Long-Covid-Symptomen? Klare Aussagen zu dieser wichtigen Frage sind nach wie vor kaum möglich. Allerdings weisen neue Daten aus Israel und Großbritannien darauf hin, dass die Impfung tatsächlich das Risiko für Langzeitsymptome nach einer Erkrankung senken kann.

In einer aktuellen Studie, die an der Bar-Ilan University in Safed, Israel, durchgeführt und jetzt als Preprint auf »MedRxiv« veröffentlicht wurde, befragten Wissenschaftler um Paul Kuodi Personen, die zwischen März 2020 und November 2021 auf eine SARS-CoV-2-Infektion getestet wurden, zu aktuellen Symptomen im Nachgang zu dieser Untersuchung (DOI: 10.1101/2022.01.05.22268800).

Die am häufigsten berichteten Symptome waren Fatigue, Kopf-

den Ungeimpften deutlich seltener die genannten Symptome meldeten. Konkret reduzierten sich die Meldungen bei den Geimpften im Vergleich zu den Ungeimpften um 64 Prozent hinsichtlich Fatigue, um 54 Prozent hinsichtlich Kopfschmerzen, um 57 Prozent hinsichtlich Abgeschlagenheit beziehungsweise um 68 Prozent hinsichtlich anhaltender Muskelschmerzen. Zudem berichteten Personen, die zwei Impfdosen erhalten hatten, nicht häufiger über die typischen Long-Covid-Symptome als Perso-



Covid-19-Impfungen senken neuen Daten zufolge nicht nur das Risiko für schwere Verläufe bei Durchbruchinfektionen, sondern auch für Long Covid. Foto: Getty Images/bluecinema

schmerzen, Abgeschlagenheit und anhaltende Muskelschmerzen. Insgesamt wurden die Daten von 951 infizierten und 2437 nicht infizierten Personen analysiert. Von Letzteren waren 67 Prozent geimpft.

Auf Basis der bereinigten Daten konnten die Wissenschaftler feststellen, dass die Personen, die zwei Dosen des Biontech/Pfizer-Impfstoffs Comirnaty® erhalten hatten, im Vergleich zu

nen, die nicht an Covid-19 erkrankt waren.

Aus diesen Umfrageergebnissen schließen die Wissenschaftler, dass eine Impfung mit mindestens zwei Dosen Comirnaty mit einer deutlichen Reduktion der häufigsten Post-Covid-Symptome einhergeht. Die Autoren betonen, dass die Studie als eine Momentaufnahme zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Covid-19-Impfstoffs

gegen die Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion zu sehen ist. Studien wie diese sollten durch Studien ergänzt werden, in denen die langfristigen gesundheitlichen Folgen bei Covid-19-Patienten in einem klinischen Umfeld objektiv gemessen werden.

Ähnliche Ergebnisse aus Großbritannien

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie des Office for National Statistics im Vereinigten Königreich. Zusammen mit Wissenschaftlern an den Universitäten von Oxford, Southampton und Leicester wurde eine Stichprobe britischer Erwachsener im Alter von 18 bis 69 Jahren ausgewertet, die zwei Dosen eines Covid-19-Impfstoffs (entweder ein Vektorimpfstoff oder ein mRNA-Impfstoff) mindestens zwei Wochen vor einer ersten SARS-CoV-2-Infektion erhalten hatten. Für diese Gruppe lag die Wahrscheinlichkeit, mindestens zwölf Wochen nach einer Infektion Langzeitsymptome zu melden, um 41,1 Prozent niedriger als bei soziodemografisch ähnlichen Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Infektion nicht geimpft waren.

Langzeitsymptome jeglichen Schweregrads wurden von 9,5 Prozent der doppelt geimpften Studienteilnehmer gemeldet, verglichen mit 14,6 Prozent der Vergleichsgruppe. Die entsprechenden Schätzungen für Long-Covid-Symptome, die schwer genug waren, um zu einer Einschränkung der täglichen Aktivitäten zu führen, lagen bei 5,5 Prozent beziehungsweise 8,7 Prozent.

Senescente Zellen als Long-Covid-Ursache?

Noch sind die genauen Ursachen von Long Covid unklar. Ergebnisse von Forschern um Dr. Shunya Tsuji von der Osaka University in Suita, Japan, die jetzt im Fachjournal »Nature Aging« erschienen sind, deuten auf eine Beteiligung seneszenten Zellen hin (DOI: 10.1038/s43587-022-00170-7). Der Publikation zufolge lösen mit SARS-CoV-2 infizierte Zellen einen seneszenzähnlichen Zellzyklus-Stillstand in benachbarten Zellen aus. Diese schütten proinflammatorische Zytokine aus, auch nachdem das Virus schon beseitigt wurde. Diese Langzeitentzündung könnte an der Entstehung der Long-Covid-Symptome beteiligt sein, vermuten die Forschenden. Die Gabe von Senolytika konnte bei Mäusen das Ausmaß der zellulären Seneszenz reduzieren. /

Krebspatienten: Pandemie bremst Versorgung aus

dpa / Die Coronapandemie beeinträchtigt nicht nur die akute Versorgung von Krebspatienten, sondern nach Meinung von Experten auch die Früherkennung und Nachsorge. »Da werden wir in ein, zwei Jahren noch eine schwierige Situation erleben«, sagt Dr. Susanne Weg-Remers vom Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg anlässlich des Weltkrebstages am 4. Februar. So würden etwa Mammografien und Darmspiegelungen deutlich weniger genutzt als vor der Pandemie.

Bei einer von der AOK in Auftrag gegebenen Forsa-Befragung gab im Mai 2021 jeder Fünfte an, dass er wegen Corona



Foto: Getty Images/Marco VDM

Onkologen raten, die empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen auch in Coronazeiten nicht ausfallen zu lassen.

nicht zu einer oder zu mehreren Krebsvorsorgeuntersuchungen gehen konnte oder wollte. Auch der Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft, Professor Dr. Thomas Seufferlein, verweist auf die reduzierte Früherkennung: »Menschen meiden nicht nur aus Angst vor Coronainfektionen die Krebsvorsorge, sondern weil sie das Gesundheitssystem nicht zusätzlich belasten wollen.« Besonders starke Rückgänge um fast 20 Prozent waren 2020 bei der Früherkennung von Hautkrebs zu verzeichnen, bei Anfang 2021 weiter rückläufigem Trend. Rückgänge der Teilnahmequoten im Vergleich zu 2019 von je 8,1 Prozent wurden beim Mammografie-Screening und bei der Prostatakrebs-Früherkennung festgestellt. Bei der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs waren es minus 5,5 Prozent.

Die Rückgänge bei den Diagnosen schlagen sich auch in einem Rückgang der Krebsoperationen nieder. So zeigt sich auf Basis der AOK-Abrechnungsdaten im Pandemiezeitraum von März 2020 bis Juli 2021 ein Rückgang der Zahl der Darmkrebs-Operationen um 13 Prozent, bei den Brustkrebs-OPs um 4 Prozent im Vergleich zu 2019. Dies kann sich mittelfristig in einem größeren Anteil höherer Schweregrade bei den Erkrankungen zeigen – und so auf die Sterblichkeit auswirken.

Aber auch bei der Krebsnachsorge laufe es nicht rund, sagt Seufferlein, ärztlicher Direktor Innere Medizin der Uniklinik Ulm. »In den Gipfeln der Pandemie ist auch die Zahl der Nachsorgepatienten um 30 Prozent gesunken.« Das sei bedauerlich, sei doch Nachsorge, also eine fortlaufend medizinische und psychosoziale Unterstützung, in den ersten fünf Jahren nach Entfernen eines Tumors sehr wichtig, danach nehme das Risiko eines Rückfalls deutlich ab. /



Fotos: Ohropax GmbH,
Wehrheim

Kreativer Apothekerdrogist

Grundausrüstung für Soldaten

OHROPAX

Von Christoph Friedrich / Wer kennt nicht Ohropax®, das in manch lauter Nacht seinem Anwender ruhigen Schlaf ermöglichte. Nur wenige wissen aber, dass sein Erfinder der Apotheker Maximilian Negwer war, der vor 150 Jahren, am 4. Februar 1872, geboren wurde.

A sepia-toned portrait of a man with a beard and mustache, wearing a dark suit and tie, seated in a chair. The man is looking directly at the camera with a slight smile. He is seated in a dark, ornate chair. The background is a plain, light-colored wall. The photograph is mounted on a dark album page.

38

Ohropax blieb indes der Verkaufsschlager und fand sogar Eingang in die Literaturgeschichte, denn der Schriftsteller Franz Kafka (1883 bis 1924) erwähnte in einem Brief an seinen Freund Robert Klopstock (1899 bis 1972), »dass es ohne Ohropax sowohl bei Tag als auch in der Nacht gar nicht mehr gehe«.

Besondere Bedeutung erlangte Ohropax im Ersten Weltkrieg, wo es dank Kontakten des Generalleutnants a. D., Freiherr Friedrich von Dincklage-Campe (1839 bis 1918), zum Kriegsministerium ab 1916 zur Grundausstattung eines jeden Soldaten gehörte. 1920 lief das Patent für Ohropax aus, aber Negwer gelang es mit Geschick, das Original weiter zu vermarkten. Zu Werbezwecken lieferte er ab 1928 ein überdimensional großes Ohr für die Schaufenster von Apotheken und erreichte damit erneute Aufmerksamkeit für sein Produkt.

1924 hatte Negwer seine Fabrik nach Potsdam in die Jägerstraße 41 verlegt, wo er sein Sortiment erweiterte. 1929 bezog er, der 1916 geheiratet und fünf Söhne hatte, eine Villa am Winzerberg in der heutigen Gregor-Mendel-Straße 34. Am 27. Januar 1943 verstarb er in Potsdam. Sein Grab befindet sich auf dem Bornstedter Friedhof. Seine Witwe Erna Negwer, die die Leitung der Firma nun übernahm, musste am Ende des Krieges aufgrund fehlender Rohstoffe die Ohropax-Produktion einstellen. Nach dem Krieg verlagerte sie die



Ohrmodell
für das
Apotheken-
schaufenster
von 1928

Firma in den Westen, wo sie zunächst in Frankfurt am Main, dann in Bad Homburg und schließlich in Wehrheim im Taunus weiter in Familienbesitz betrieben wurde, zunächst unter Leitung ihres Sohnes, dem Apotheker Wolfgang Negwer (1917 bis 1994) und ab 1986 ihres Enkels Michael Negwer. /

Literatur beim Verfasser.

Der Autor dankt Herrn stud. pharm. Ranig Kaufhold für seine im wahlobligatorischen Unterricht durchgeführten Recherchen.

Der Verfasser

Professor Dr. Christoph Friedrich, Institut für Geschichte der Pharmazie und Medizin (in Gründung),
Roter Graben 10, 35037 Marburg
E-Mail: ch.friedrich@staff.uni-marburg.de

PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG

DIE ZEITSCHRIFT DER DEUTSCHEN APOTHEKER

DER APOTHEKER ISSN 0031-7136

Pharmazeutische Praxis

**Zentralorgan für die Apotheker
der Bundesrepublik Deutschland**

Herausgeber: ABDA – Bundesvereinigung
Deutscher Apothekerverbände e. V., Berlin

Sammelnummern

Anzeigen

Telefon 06196 928-220

Fax 06196 928-233

E-Mail: anzeigen@avoxa.de

Redaktion (keine Anfragen an DAC/NRF)

Telefon 06196 928-280

Fax 06196 928-275

E-Mail: pz-redaktion@avoxa.de

PZ im Internet

www.pharmazeutische-zeitung.de

Chefredaktion

Benjamin Rohrer (verantwortlich),
Sven Siebenand (verantwortlich), Professor
Dr. Theo Dinger (Senior Editor),
Professor Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz

Chef vom Dienst: Angela Kalisch

Redaktion

Politik und Wirtschaft:

Stephanie Schersch (Ltg.), Jennifer Evans,
Charlotte Kurz, Benjamin Rohrer, Ev Tebroke,
Titel: Brigitte M. Gensthaler (Ltg.),
Dr. Christiane Berg,

Pharmazie: Dr. Kerstin A. Gräfe (Ltg.),
Dr. Christiane Berg, Brigitte M. Gensthaler,
Daniela Hüttemann, Carolin Lang,
Annette Rößler, Verena Schmidt,

Medizin: Christina Hohmann-Jeddi (Ltg.),
Magazin: Ulrike Abel-Wanek (Ltg.),
Jennifer Evans,

Campus: Sven Siebenand (Ltg.),
Carolin Lang

**Mitgliedsorganisationen, Verbände,
Personalien:** Kerstin Pohl

Schlussredaktion, Layout:

Angela Kalisch (Ltg.), Frank Pfeifer,
Jens Ripperger, Norbert Ruthard

PZ-online: Dr. Gerd Moser (Ltg.), Juliane
Brüggen, Cornelia Dölger, Katja Egermeier,
Daniela Hüttemann, Benjamin Rohrer

Hauptstadtbüro Berlin:

Jennifer Evans, Charlotte Kurz, Benjamin
Rohrer, Annette Rößler, Stephanie Schersch,
Ev Tebroke; Annette Behr (Assistentz)
Heidestraße 7, 10557 Berlin
Telefon 030 288815-0
Fax 030 288815-15

Hamburg: Dr. Christiane Berg

München: Brigitte M. Gensthaler

Umschlagdesign, Layout

Gardeners, Frankfurt am Main

PZ-Grafik: Stephan Spitzer,

Frankfurt am Main

Offizielle Veröffentlichungen der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. sowie der Bundesapothekerkammer, des Deutschen Apothekervereins und der Mitgliedsorganisationen der ABDA sind ausdrücklich als solche gekennzeichnet. Artikel, die mit Namen des Verfassers gezeichnet sind, stellen nicht unbedingt die Meinung der Redaktion dar. Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt. Alle Rechte, insbesondere die der Vervielfältigung jeder Art und Mikroverfilmung, auch auszugsweise, sowie der Übersetzung bleiben für alle Originalbeiträge vorbehalten. Nachdruck, auch auszugsweise, ist nur mit Genehmigung des Verlages sowie Quellenangabe »Pharmazeutische Zeitung« gestattet.

Hinweise an die Autoren: Die Einsendung eines Originalartikels setzt voraus, dass die Arbeit vom Autor nicht bereits anderen Zeitschriften angeboten wurde und nicht bereits an anderer Stelle ohne Kenntnis der Redaktion veröffentlicht ist.

Manuskripte: Bitte grundsätzlich als Word-Datei. – Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen. Alle Dateien (Bilder und Texte) sollten bevorzugt per E-Mail eingereicht werden.

Anschrift Pharmazeutische Zeitung

Avoxa – Mediengruppe Deutscher
Apotheker GmbH
Apothekerhaus Eschborn
Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn
Postfach 5240, 65727 Eschborn

Verlag im Internet

Avoxa – Mediengruppe Deutscher
Apotheker GmbH
www.avoxa.de

Geschäftsführung

Metin Ergül, Karben
Peter Steinke, Frankfurt am Main

Erscheinungsort: Eschborn

Erscheinungsweise: wöchentlich

Vertrieb: Maria Scholz (Leitung), Tena Fast

Telefon 06196 928-246,
E-Mail: zeitschriften@avoxa.de

Herstellung

Rainer Bayer (Leitung)

Anzeigenabteilung

Ramona Luft-De Filippis,
Leiterin Anzeigenabteilung
Achim Heinemann, Anzeigenverkaufsleiter
Saasan Seifi, Anzeigenverkaufsleiter
Michaela Bauer, Anzeigendisposition

Anzeigenschluss dienstags, 12 Uhr.

Telefon 06196 928-220

Außerhalb der Bürozeit telefonischer

Anrufbeantworter 06196 928-220

Gültige Anzeigenpreisliste:

Nr. 63 vom 1. Januar 2022



Bezugspreis

Inland: Jahresabonnement 158,60 Euro inkl. MwSt. zuzüglich 52,00 Euro Versandkosten. Die Leitungen der öffentlichen Apotheken in der Bundesrepublik Deutschland beziehen die Pharmazeutische Zeitung in ihrer Eigenschaft als Mitglieder der Apothekerkammern. Der Bezugspreis ist im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Ausland: Jahresabonnement 158,60 Euro inkl. MwSt. zuzüglich 231,40 Euro Versandkosten.

Einzelbezug eines Heftes: 3,05 Euro inkl. MwSt. zuzüglich 1,00 Euro Versandkosten.

Abbestellungen sind bei Inlandsbezug nur vier Wochen zum Halbjahresende, bei Auslandsbezug vier Wochen vor Jahresende möglich.

Für die Leitungen öffentlicher Apotheken sowie die kammer- und verbandsangehörigen Mitglieder anderer akademischer Heilberufe gelten besondere Bezugsbedingungen.

Bestellungen

nur beim Verlag oder durch den Buchhandel.

Bankkonten

Deutsche Apotheker und Ärztekasse eG
IBAN: DE02 3006 0601 0001 3585 10
BIC: DAAEDEDXXX

Bei Ausfall infolge höherer Gewalt, Arbeitskampf, Verbot oder bei Störungen in der Druckerei beziehungsweise auf dem Versandweg besteht kein Erfüllungs- und Entschädigungsanspruch.

Druck

scaffrath medien®
L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG
DruckMedien
Marktweg 42–50
47608 Geldern



Die Pharmazeutische Zeitung ist der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V. angeschlossen.



Veröffentlichung nach dem Hessischen Pressegesetz: Der Gesellschafter der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH ist: ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., Berlin.

Beilagenhinweis: In einem Teil der Ausgabe liegt eine Verlagsbeilage »Apotheken-Magazin«, 65760 Eschborn.