

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Was gab es Neues auf dem
Arzneimittelmarkt 2023

Teil 4: Qdenga[®],
rekombinanter Impfstoff
gegen Dengue-Fieber



Epidemiologie

Dengue-Virus-Infektion

Symptomatik und Risikofaktoren

Wirkungsmechanismus

Klinische Effektivität

Empfehlungen der STIKO

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2023

Qdenga®, rekombinanter Impfstoff gegen Dengue-Fieber

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild: Universitätsbibliothek New York, Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2023?

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT, Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Fortbildungsbeauftragter Apothekerverband Köln e.V.
Herausgeber „Fortbildungstelegramm Pharmazie“
Institut für Pharmakologie,
Universitätsklinikum, Düsseldorf,

Der Autor erhielt in den letzten fünf Jahren weder Forschungsgelder noch dienstlich genehmigte Beratungs- und Referentenhonorare von Arzneimittelherstellern

Übersicht

Hinweise

Nutzenbewertung

Die angegebene Nutzenbewertung entspricht der Webseite des g-BA (nach www.g-ba.de, Stand 08.01.2024).

Kosten

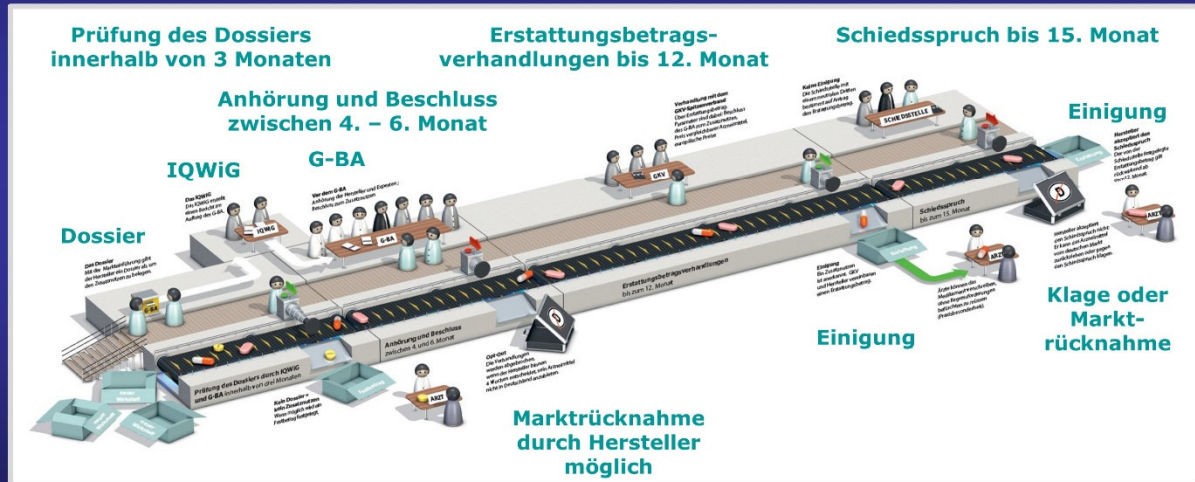
Soweit nicht anders angegeben erfolgte die Berechnung der Tages-Therapiekosten auf der Basis des Apothekenverkaufspreises, der jeweils größten erhältlichen Packung und der vom Hersteller empfohlenen Dosierung.

Indikationserweiterungen

In jedem Jahr erhalten einige bereits zugelassene Arzneistoffe die Zulassung für weitere Indikationen. Im Jahr 2023 betraf dies insgesamt 24 Arzneistoffe, u.a. die Antidiabetika Dapagliflozin und Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, chronische Niereninsuffizienz) sowie Semaglutid (Adipositas)
<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/neueinfuehrungen/neueinfuehrungen-und-zulassungserweiterungen-seit-2003.html>

Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG

erheblich > beträchtlich > gering und nicht quantifizierbar (z.B. bei Orphan-Drugs)
Bewertung erfolgt im Verhältnis zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“.



Die neu eingeführten Impfstoffe sind von der Nutzenbewertung ausgenommen und für Ritlecitinib (Litfulo™) mit der Indikation schwerer Alopecia areata (Autoimmunerkrankung) findet sich kein g-BA Eintrag.

Abb. modifiziert nach: http://www.vfa.de/de/download-manager/_infografik-amnog-fruehe-nutzenbewertung.pdf

kojda.de

31 neue Arzneistoffe in 2023

Nicht alle neuen Zytostatika, die zur Behandlung einer seltenen Tumorerkrankung zugelassen wurden, sind Orphan Drugs! Gleiches gilt für einige neue Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen.*

Zytostatika

- Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®)
- Elacestrant (Orserdu®)
- Epcoritamab (Tepkinly®)
- Glofitamab (Columvi®)
- Ivosidenib (Tibsovo®)
- Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)
- Tabelecleucel (Ebvallo®)
- Talquetamab (Talvey®)
- Teclistamab (Tecvayli®)
- Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca®)

Seltene Erkrankungen

- Cipaglucosidase alfa (Pombiliti™)
- Etranacogen Dezaparovec (Hemgenix®)
- Evinacumab (Evkeeza®)
- Lonapegsomatropin (Skytrofa®)
- Maralixibat (Livmarli®)
- Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)
- Somapacitan (Sogroya®)
- Sutimlimab (Enjaymo®)

*Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>

kojda.de

GK


Übersicht

31 neue Arzneistoffe in 2023

Zugelassen wurden **17 Biologika** (davon **12 Antikörper**), **3 Impfstoffe** und **3 Gentherapeutika** (>70% der Arzneistoffe). Damit setzt sich der Trend zu dieser Art von Therapeutika gegenüber niedermolekularen Wirkstoffe auch weiterhin fort.

Antiinfektiva

Dengue-Impfstoff (Qdenga®)
 Nirsevimab (Beyfortus®)
 RSV-Impfstoff (Abrysvo®)
 RSV-Impfstoff (Arexvy®)

Andere

Lasmiditan (Rayvow®)
 Lebrikizumab (Ebglyss®)
 Mavacamten (Camzyos®)
 Tirzepatid (Mounjaro®)

Autoimmunerkrankungen

Deucravacitinib (Sotyktu®)
 Mirikizumab (Omvoh®)
 Ritlecitinib (Litfulo™)
 Spesolimab (Spevigo®)
 Voclosporin (Lupkynis®)

Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>



GK


Übersicht

Gentherapie



In den letzten Jahren sind immer mehr Therapien vor allem für **seltene Erkrankungen** verfügbar geworden, die auf einer direkten Beeinflussung der Synthese körpereigener Proteine durch modifizierte Nukleinsäure-Fragmente (RNA oder DNA) sowie vollständiger kodierender Sequenzen und auch nicht körpereigener Sequenzen beruhen.

Eine weitere bislang noch weitgehend experimentelle Möglichkeit besteht darin körpereigene Gene mittels der CRISPR/Cas-Methode zu modifizieren um auf diese Weise auch autosomal-dominante Erberkrankungen behandeln zu können (Gen-Editierung).

Ende 2023 wurde in Großbritannien und den USA ein auf dieser Methode (ex-vivo) basierendes Arzneimittel zur Behandlung der Sichelzellerkrankheit* zugelassen: **Exagamglogen autotemcel (exa-cel)**, CASGEVY™

***siehe hierzu auch:**

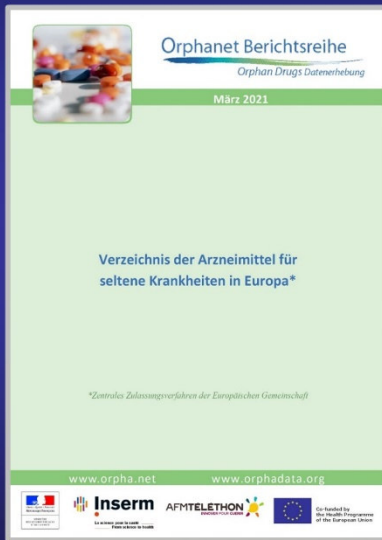
Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 1: Bewährte und neue Therapieoptionen bei Sichelzellerkrankheit. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2021;15(3):152-175
 Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 2: Bewährte und neue Therapieoptionen bei β-Thalassämie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2021;15(4):176-197
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2021>



GK HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Übersicht

Neu zugelassene RNA-Wirkstoffe



Zu den RNA Wirkstoffen gehören Antisense-Oligonukleotide (ASO) und small interfering RNA (siRNA), die zu einer Hemmung der Synthese pathologisch wirksamer Proteine führen, oder die Immunisierung durch Virus-mRNA (z.B. Comirnaty®).

ASOs und siRNAs sind synthetische und chemisch stabilisierte RNA-Moleküle, die nach parenteraler Applikation wahrscheinlich über eine Endozytose in die Zielzellen aufgenommen werden.

- Comirnaty® (adaptiert an Omikronvariante XBB.1.5), seit 18.09.2023 (Paul-Ehrlich-Institut, Meldungen)

Verzeichnis verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES



GK HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Übersicht

Neu zugelassene DNA-Wirkstoffe



Zu den DNA Wirkstoffen gehören vollständige kodierende Sequenzen fehlerhafter bzw. fehlender körpereigener Proteine und nicht körpereigener Proteine. Die DNA wird dabei über nicht Replikations-fähige Viren (Vektoren) in die Zielzellen geschleust. Bei entsprechender Modifizierung kann die DNA (episomale DNA) evtl. lebenslang die Protein-Synthese steuern (Etranacogen Dezaparvovec).

Eine andere Möglichkeit besteht in der Transfektion körpereigener T-Lymphozyten ex-vivo mit artifizieller DNA, welche nach Infusion zu einer Zerstörung von Tumorzellen führen, die das jeweilige Onkogen exprimieren (CAR-T-Zellen).

- zum Ersatz fehlender körpereigener Proteine
 - Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®), Faktor IX als Tumortheraeutika (nicht körpereigene Proteine)
 - Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®), CAR-T, Multiples Myelom
- als Epstein-Barr-Virus spezifische T-Zell-Immuntherapie
 - Tabelecleucel (Ebvallo®)

Verzeichnis verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES



Gruppe Impfstoffe/Antiinfektiva

| Impfstoffe/Antiinfektiva | | | |
|----------------------------|--|---|--------------------------------------|
| Dengue-Impfstoff (Qdenga®) | Lebendimpfstoff aus abgeschwächten Dengue-Viren zum Infektionsschutz gegen die vier Dengue-Virus-Serotypen. | Prävention von Dengue-Fieber bei Personen ab 4 Jahren | kein Eintrag, Impfstoffe ausgenommen |
| Nirsevimab (Beyfortus®) | Monoklonaler Antikörper, bindet an Fusionsproteins des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV-F-Protein) und blockiert den Viruseintritt (Fusion) in Körperzellen | Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern | noch nicht festgelegt |
| RSV-Impfstoff (Abrysvo®) | Immunisierung durch zwei rekombinante stabilisierte Respiratorischer Synzytial-Virus (RSV)-Präfusions-F-Antigene der RSV-Untergruppen A und B | aktive Immunisierung ab 60 Jahren zur Prävention von RSV Erkrankungen der unteren Atemwege (auch Schwangere in der 24.-36. SSW) | kein Eintrag, Impfstoffe ausgenommen |
| RSV-Impfstoff (Arexvy®) | Immunisierung durch Respiratorischer Synzytial-Virus (RSV) -spezifisches Antigen (F-Protein in Präfusionskonfirmation) | aktive Immunisierung ab 60 Jahren zur Prävention von RSV Erkrankungen der unteren Atemwege | kein Eintrag, Impfstoffe ausgenommen |

Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>



Dengue-Virus (DENV)



Gelbfiebermücke (Ägyptische Tigermücke, *Aedes aegypti*), die einen Menschen sticht.

<https://de.wikipedia.org/wiki/Gelbfiebermücke>



Asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*)

https://de.wikipedia.org/wiki/Asiatische_Tigermücke

Dengue Viren (DENV) aus der Familie der Flaviviridae, zählen zur Gattung der Orthoflaviviren, zu welcher auch das West-Nil-Virus, das Gelbfieber-Virus oder das Zika-Virus gehören.

Obwohl sie sich phylogenetisch und antigenetisch deutlich unterscheiden, stellen die **vier Serotypen von Orthoflavivirus denguei** eine einzige Spezies dar, weil sie in denselben geografischen Gebieten und ökologischen Habitaten zirkulieren, identische Vektoren nutzen sowie ähnliche Lebenszyklen und Krankheitsmanifestationen aufweisen.

Wichtigster Vektor ist die in den Tropen und Subtropen in Südostasien, Afrika, im westlichen Pazifik und in Amerika heimische tagaktive Gelbfiebermücke, aber auch die sich in Europa verbreitende asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) kann das DENV auf den Menschen übertragen.

DENV ist das am häufigsten auftretende durch Stechmücken übertragene humanpathogene Virus.

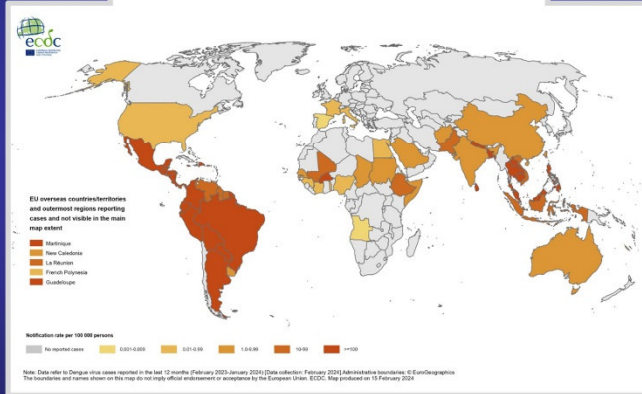
International Committee on Taxonomy of Viruses, <https://ictv.global/>
Paz-Balley G et al., Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):667-682
Kling K et al., Epid Bull 2023;48:3-43



GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Dengue-Virus Epidemiologie

Die Auswirkungen der Klimakrise führen zur Ausbreitung von Vektor und Virus in bisher nicht endemische Gebiete



Darstellung der Fälle von Dengue-Fieber zwischen Februar 2023 und Januar 2024 erstellt vom European Centre for Disease Prevention and Control <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>

Das Auftreten von gemeldetem bzw. diagnostiziertem Dengue-Fieber hat sich in den beiden letzten Jahrzehnten weltweit auf 5,2 Millionen Fälle im Jahr 2019 verzehnfacht. Da nur etwa bei einem Viertel der Fälle Symptome auftreten, liegt die tatsächliche Inzidenz deutlich darüber.

- Am stärksten betroffen sind Nord- und Südamerika, Südostasien und der westpazifische Raum.
- Das Denguefieber breitet sich nun auch in Europa aus. Lokale Übertragungen wurden 2010 zum ersten Mal in Frankreich und Kroatien gemeldet, und in drei weiteren europäischen Ländern wurden importierte Fälle festgestellt.

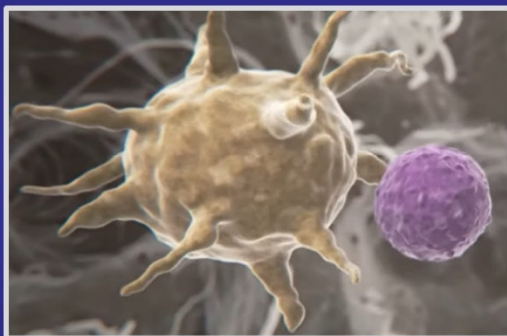
Die mediane Sterblichkeitsrate bei Dengue-Patienten beträgt 5% (0,01–39%).

European Centre for Disease Prevention and Control, Factsheet, 7.8.2023 <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts>
 WHO, Dengue and severe dengue: Key facts, 17.03.2023 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
 Paz-Bailey G et al., Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):667-682



GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Dengue-Virus Übertragung



Animation der Auslösung einer Entzündungsreaktion durch Interaktion von infizierten Immunzellen mit T-Zellen. <https://www.youtube.com/watch?v=I2G2o-oJH10>

Die Übertragung des Virus erfolgt durch den Stich der ägyptischen oder asiatischen Tigermücke. Dabei gelangen DENV zusammen mit dem Speichel der Mücke in das Hautgewebe.

Sie infizieren dort Immunzellen, beispielsweise Makrophagen oder dendritische Zellen, die in das lymphatische System wandern.

Die virale Infektion kann über die MHC-vermittelte Interaktion mit anderen Immunzellen wie T-Zellen eine starke Entzündungsreaktion auslösen.

Darüber hinaus kommt es über die Aktivierung von B-Zellen zur Bildung von Antikörpern.

Während der Inkubationsphase replizieren sich die Viren zunächst lokal, verbreiten sich dann jedoch in die Blutgefäße (Virämie) und bewirken das Auftreten von Symptomen (siehe unten).



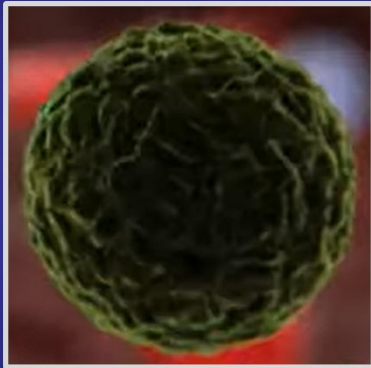
Paz-Bailey G et al., Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):667-682
 Nanaware N et al., Viruses. 2021 Sep 30;13(10):1967.

GK

Dengue-Virus Infektionen


 HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Dengue-Virus Aufbau



Animierte 3D-Darstellung des DENV mit Virushülle und den parallel zur Membran ausgerichteten Hüllproteinen.

<https://www.youtube.com/watch?v=I2G2o-oJH10>

DENV ist ein behülltes RNA-Virus, dessen ca. 11kb große Einzelstrang-RNA eine positive Orientierung aufweist (+ssRNA). Diese kann, wie eine mRNA, von den Ribosomen der Wirtszelle direkt in das virale Polyprotein übersetzt werden.

Die reifen Virionen enthalten drei Strukturproteine: das **Kapsidprotein C** (bindet auch DENV-RNA) sowie die beiden **Hüllproteine E und M**. Das dimere stäbchenförmige Hüllprotein E ist parallel zur Membran ausgerichtet und vermittelt unter Mithilfe des M-Proteins die Bindung an Rezeptoren der Wirtszellen.

Zu den vielen Rezeptoren, die mit der Infektion von Wirtszellen über Endozytose in Verbindung gebracht werden, zählen vor allem der Mannose-Rezeptor (MR), der Lipopolysaccharid (LPS)-CD14-Komplex und Dendritisches Zell-interzelluläres Adhäsionsmolekül 3-Grabbing-Nichtintegrin (DC-SIGN) in Monozyten und Makrophagen sowie Heparansulfat in Epithelzellen.


 kojda.de

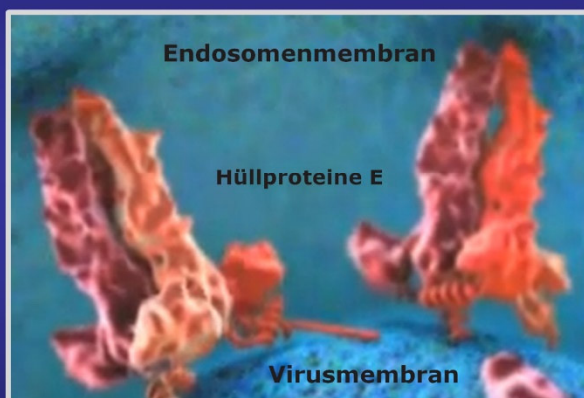
International Committee on Taxonomy of Viruses, <https://ictv.global/>
Nanaware N et al., Viruses. 2021 Sep 30;13(10):1967.

GK

Dengue-Virus Infektionen


 HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Dengue-Virus Replikation



Animierte Darstellung der geänderten Konformation des ursprünglich parallel zur Virusmembran ausgerichteten Hüllproteins E im sauren Milieu des Endosoms.

<https://www.youtube.com/watch?v=nN1xJxXAptc>

Nach Endozytose in die menschliche Wirtszelle ändert das Hüllprotein E im schwach sauren Milieu des gereiften Endosoms seine Konformation.

Es bildet dann aus der ursprünglich parallel zur Virusmembran ausgerichteten Stäbchenform stachelartige Fortsätze mit einer Fusionsschleife an der Spitze und legt damit die Virusmembran frei.

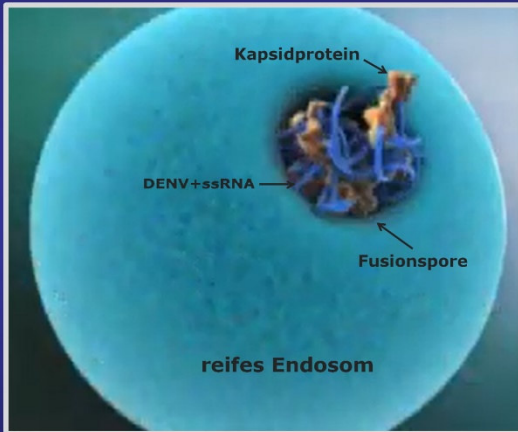
Diese und weitere Änderungen der Hüllprotein E Konformation bewirken eine zunehmende Fusion der Virusmembran mit der Membran des Endosoms, die schließlich zur Ausbildung einer Fusionspore führt.


 kojda.de

Nanaware N et al., Viruses. 2021 Sep 30;13(10):1967.

GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Dengue-Virus Replikation



Die Ausbildung der Fusionspore bewirkt den Abbau des Virus und die Freisetzung der umhüllten an das Kapsidprotein C gebundenen RNA des viralen Genoms in das Zytoplasma der Wirtszelle.

Die DENV-RNA bindet dort an die Ribosomen mit anschließender Synthese des kodierten DENV-Polypeptids, welches durch zelluläre Proteasen und die virale Serinprotease NS2B-NS3 zu den reifen 10 Nichtstruktur- und Struktur-Proteinen verarbeitet wird.

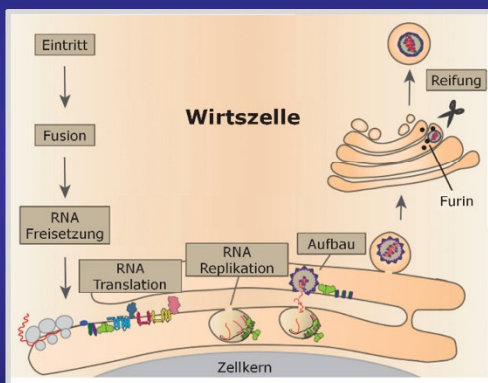
Animierte Darstellung des Austritts der DENV Nukleinsäure gebunden an Protein C durch die Fusionspore nach Verbindung von Endosom- und Virusmembran.
<https://www.youtube.com/watch?v=nN1xJxXAptc>



Nanaware N et al., Viruses, 2021 Sep 30;13(10):1967.

GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Dengue-Virus Replikation



Die Verarbeitung des Polypeptids durch die Proteasen ist Voraussetzung für die Replikation des viralen Genoms, da virale Proteine für die RNA-Replikation erforderlich sind.

Die positiv orientierte Einzelstrang-RNA (+ssRNA) dient sowohl als Vorlage für die Synthese von Proteinen als auch für den komplementären negativen Strang (-ssRNA).

Die RNA-Replikation erfolgt mit Hilfe eines Replikationskomplexes, dessen Kompartimente sowohl im Zytoplasma als auch im endoplasmatischen Retikulum (ER) lokalisiert sind.

Schematische Darstellung einiger Teilschritte des Replikationszyklus von DENV.

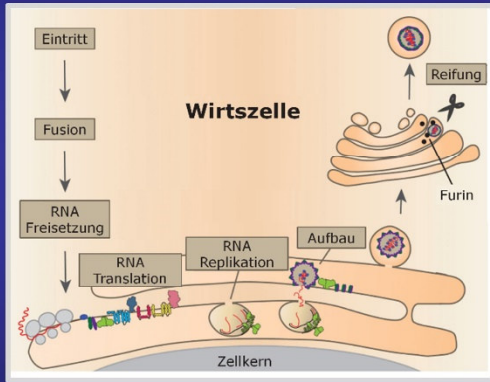
Abbildung modifiziert nach <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/zentrum-fuer-infektiologie/molecular-virology>



International Committee on Taxonomy of Viruses, <https://ictv.global/>
 Nanaware N et al., Viruses, 2021 Sep 30;13(10):1967.

GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Dengue-Virus Replikation



Schematische Darstellung einiger Teilschritte des Replikationszyklus von DENV.

Abbildung modifiziert nach

<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/zentrum-fuer-infektiologie/molecular-virology>

Die neu synthetisierte –ssRNA bleibt an den positiven Strang gebunden und bildet eine doppelsträngige RNA (dsRNA). Der in der Folge jeweils neu synthetisierte positive Strang verdrängt den bereits vorhandenen.

Die intermediäre dsRNA amplifiziert also nicht nur die virale +ssRNA, sondern erzeugt gleichzeitig eine 10-fach größere Anzahl von Kopien der +ssRNA als der –ssRNA.

Das replizierte Genom und die neu synthetisierten viralen Proteine bilden ein unreifes Viruspartikel im ER, welches im Trans-Golgi-Netzwerk durch Furin gereift und dann aus der infizierten Zelle über Exozytose freigesetzt wird.



International Committee on Taxonomy of Viruses, <https://ictv.global/>
Nanaware N et al., Viruses. 2021 Sep 30;13(10):1967.

GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Dengue-Fieber ohne Warnzeichen

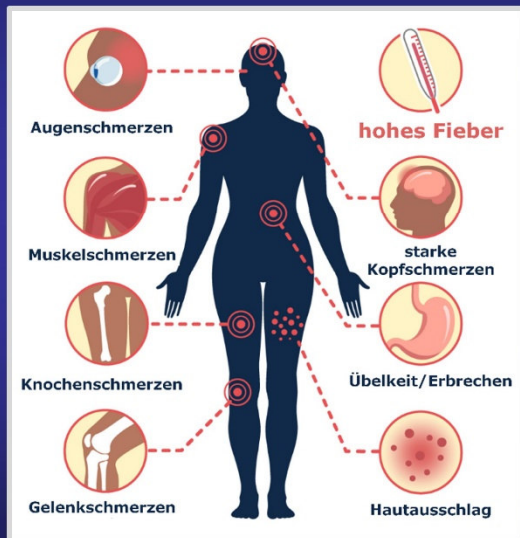


Abbildung modifiziert nach

<https://www.cdc.gov/dengue/symptoms/index.html>

Fieberphase

Nach einer Inkubationszeit von 3-10 Tagen (im Mittel 5,9 Tage) treten bei etwa einem Viertel der infizierten Menschen hohes Fieber sowie begleitende Symptome auf. In den meisten Fällen hält diese Phase 2-7 Tage an und mit dem Rückgang des Fiebers bessern sich auch die Symptome.

Kritische Phase

Etwa 5% der Infizierten entwickeln in dieser Phase eine schwere und potentiell letal verlaufende Dengue Erkrankung. Hinweise hierfür sind das Vorliegen von Warnzeichen und zusätzlichen Risikofaktoren und in beiden Fällen ist eine Hospitalisierung erforderlich.

Erholungsphase

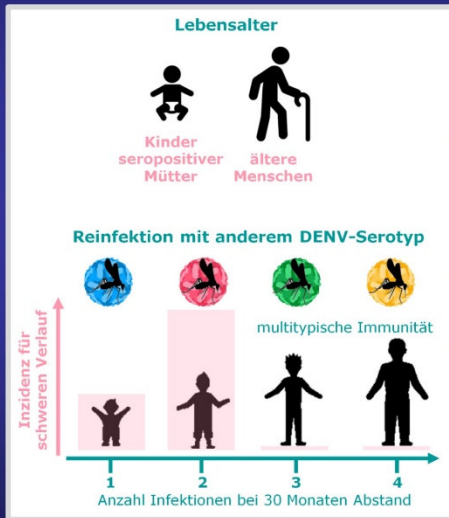
Erfolgt die Erholung ohne Komplikationen handelt es sich um eine unkomplizierte Dengue Erkrankung. Dennoch kann über Wochen Müdigkeit bestehen bleiben.



WHO, Dengue and severe dengue: Key facts, 17.03.2023
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
Paz-Bailey G et al., Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):667-682
Kling K et al., Epid Bull 2023;48:3-43

GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf



Eine Erstinfektion löst eine Immunität gegen den jeweiligen Serotyp und eine geringe Inzidenz schwerer Verläufe aus.

Bei Zweitinfektion mit einem anderen Serotyp oder bei Kindern seropositiver Mütter können die vorhandenen Antikörper mit den neuen Viren Komplexe bilden, die eine Infektion der Wirtszellen erleichtern, somit die Viruslast rascher erhöhen und leichter eine schwere Dengue Erkrankung auslösen (Antikörper vermittelte verstärkte Infektion).

Ältere Menschen weisen oft vermehrt Komorbiditäten wie Diabetes, Asthma, Hypertonie oder kardiovaskuläre Erkrankungen auf und erleiden ebenfalls häufiger einen schweren Verlauf.

Nach der zweiten Infektion besteht unabhängig von deren Verlauf ein Schutz gegen weitere Infektionen (multitypische Immunität).

Paz-Bailey G et al., Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):667-682
 Kling K et al., Epid Bull 2023;48:3-43
 Halstead S, Wilder-Smith A. . J Travel Med. 2019 Oct 14;26(7):taz062



GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Dengue-Fieber mit Warnzeichen



Denguefieber-Ausbruch in Bangladesch mit ca. 1.000 Todesfällen (02.10.2023).
<https://www.tagesschau.de>

Weitere Risikofaktoren sind Warnzeichen für einen schweren Verlauf. Hierzu zählen:

- Starke Unterleibsschmerzen oder Empfindlichkeit
- Anhaltendes Erbrechen
- Blutungen der Schleimhäute
- Lebervergrößerung >2 cm
- Klinische Flüssigkeitsansammlung
- Lethargie oder Unruhe
- Anstieg des Hämatokrit

Daneben sind auch Schwangere, Kleinkinder und besonders arme Menschen mit einem höheren Risiko belastet.

Erholt sich der Patient, wird die Konstellation von der WHO neben der unkomplizierten Erkrankung als zweite Kategorie klassifiziert.

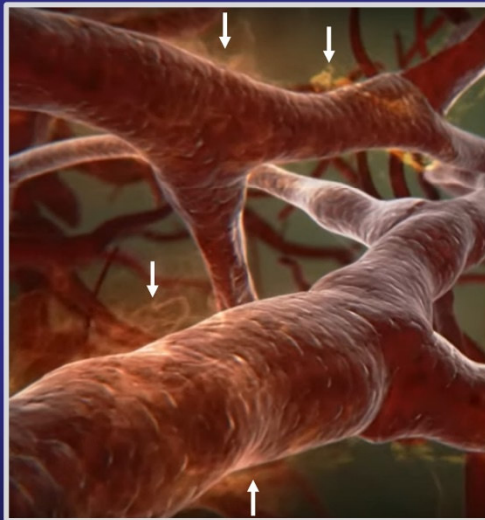
Paz-Bailey G et al., Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):667-682
 Kling K et al., Epid Bull 2023;48:3-43
 Halstead S, Wilder-Smith A. . J Travel Med. 2019 Oct 14;26(7):taz062



GK *Heinrich Heine*
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Dengue-Virus Infektionen

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf



Animation des Austretens von Plasma bei schwerer Dengue Erkrankung.

<https://www.youtube.com/watch?v=I2G2o-oJH10>

Schwere Dengue Erkrankung

Ein schwerer und potentiell tödlicher Verlauf von Dengue entwickelt sich in der Regel während der kritischen Phase der Erkrankung und ist charakterisiert durch:

- schwerwiegenden Plasmaaustritt (↓), der zu Schock oder Flüssigkeitsansammlung mit Atemnot führt,
- schwere Blutungen und
- schwere Organschädigung (ZNS, Leber, Herz).

Diese Konstellation wird von der WHO als dritte Kategorie klassifiziert.

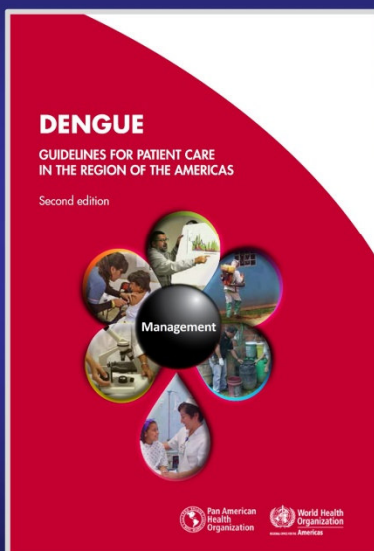
Paz-Bailey G et al., Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):667-682
 Kling K et al., Epid Bull 2023;48:3-43
 Halstead S, Wilder-Smith A. . J Travel Med. 2019 Oct 14;26(7):taz062



GK *Heinrich Heine*
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Dengue-Virus Infektionen

Therapie der Dengue Erkrankung



Leitlinie der Pan American Health Organization 2016
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/31207>

Da eine spezifische antivirale Therapie nicht zur Verfügung steht, erfolgt die Behandlung der Symptome kombiniert mit einer engen Überwachung. Dabei wird zwischen den verschiedenen Klassifizierungen der WHO differenziert.

In jedem Fall werden folgende Maßnahmen empfohlen:

- Mosquito-Netze (im Endemiegebiet),
- Flüssigkeitszufuhr sowie die
- Behandlung von Fieber und Schmerzen mit Paracetamol, ASS muss wegen der Hemmwirkung auf die Funktion der Thrombozyten vermieden werden (auch andere NSAR vermeiden)!

Patienten ohne Warnzeichen können bei täglicher Beobachtung ambulant versorgt werden.

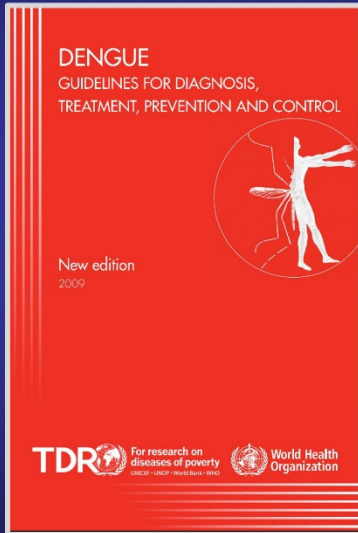
WHO Dengue Leitlinien, 2009
 PAHO Dengue Leitlinien 2016
 Kling K et al., Epid Bull 2023;48:3-43
 Halstead S, Wilder-Smith A. . J Travel Med. 2019 Oct 14;26(7):taz062



GK HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Dengue-Virus Infektionen

Therapie der Dengue Erkrankung



Patienten ohne Warnzeichen aber mit begleitenden Risikofaktoren können bei engmaschiger Beobachtung ggf. auch ambulant versorgt werden, wenn sich nach initialer Behandlung eine Besserung zeigt und die orale Flüssigkeitsaufnahme möglich ist.

Patienten mit Warnzeichen sollten bei strikter Kontrolle der Vitalparameter initial eine i.v. Flüssigkeitszufuhr erhalten, die bei Besserung schrittweise reduziert werden kann. Die Patienten sollte üblicherweise hospitalisiert bleiben. So sind bei eintretender Verschlechterung die rasche Wiederaufnahme der i.v. Flüssigkeitszufuhr und weitere notwendige Maßnahmen bei einem sich möglicherweise entwickelnden schweren Verlauf gewährleistet.

Leitlinie der WHO 2009

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241547871>

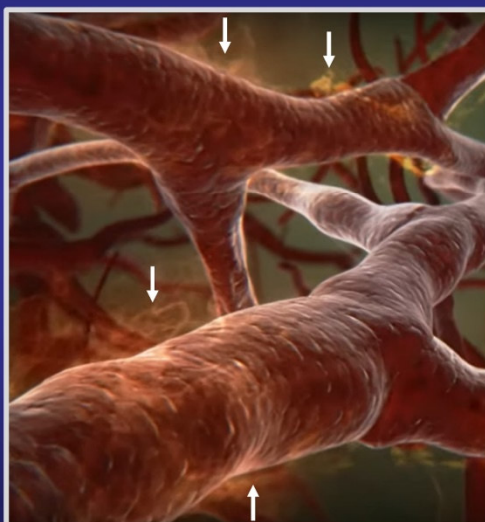


WHO Dengue Leitlinien, 2009
PAHO Dengue Leitlinien 2016
Kling K et al., Epid Bull 2023;48:3-43
Halstead S, Wilder-Smith A. J Travel Med. 2019 Oct 14;26(7):taz062

GK HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Dengue-Virus Infektionen

Therapie der Dengue Erkrankung



Schwere Dengue Erkrankung

Die intravenöse Rehydrierung ist die wirksamste Behandlung, um den Tod durch Plasmaverlust (↓) bei schwerem Dengue-Fieber zu verhindern.

Todesfälle bei schwerem Verlauf sind am häufigsten mit einer schweren Hepatitis oder dem Dengue Schock-Syndrom (DSS) assoziiert, wobei das Todesfallrisiko um das 25-30-fache ansteigt.

Trotz der nachweisbaren Beteiligung von Immunzellen, beispielsweise B-Zellen, hat sich die Gabe von Glukokortikoiden als nicht wirksam erwiesen.

Animation des Austretens von Plasma bei schwerer Dengue Erkrankung.

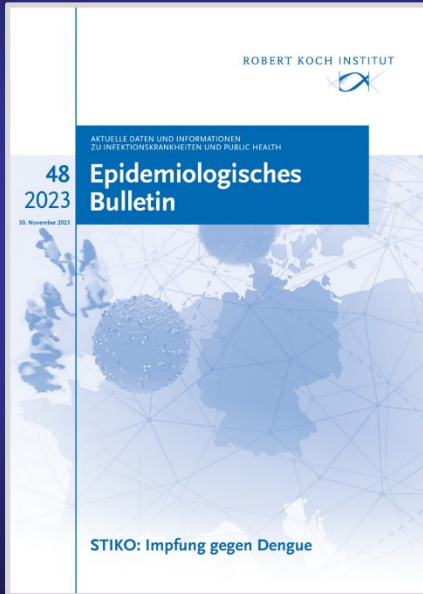
<https://www.youtube.com/watch?v=I2G2o-oJHl0>



WHO Dengue Leitlinien, 2009
PAHO Dengue Leitlinien 2016
Chagas GCL et al., Trop Med Int Health 2022 Aug;27(8):656-668.

GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Prophylaxe der Dengue Erkrankung bei Reisen



Dengue ist eine häufige Ursache für Reisekrankheiten. Schwere Dengue-Fälle und Todesfälle sind zwar selten, jedoch kann eine Infektion zu einer Unterbrechung der Reise und unerwarteten zusätzlichen Kosten führen.

Zum Schutz vor Mückenstichen, vor allem tagsüber, sollten folgende Maßnahmen angewandt werden:

- Mückengitter an den Fenstern,
- Moskitonetze über den Betten bei Schlaf am Tag (Kinder, Schichtarbeit etc.)
- lange Kleidung
- Repellentien für Haut und Kleidung

Der Impfstoff Denvaxia® ist nicht für Reisende zugelassen und in Deutschland nicht verfügbar.

Bulletin verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/48/Art_01.html

WHO Dengue Leitlinien, 2009, PAHO Dengue Leitlinien 2016
 Informationen des Auswärtiges Amt zu Dengue-Fieber:
<https://www.auswaertiges-amt.de/>
 Informationen des RKI zu Dengue-Fieber:
<https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Dengue/FAQ-Liste.html>



GK **Dengue-Impfstoff (Qdenga®)** 

Arzneistoff
 Dengue-Impfstoff (Qdenga®)



Indikation

Prävention von Dengue-Fieber bei Personen ab 4 Jahren

rekombinanter tetravalenter Lebend-Impfstoff (Serotypen 1-4), enthält attenuierte Dengue-Serotyp-2-Virus sowie 3 chimäre Serotyp-Varianten*

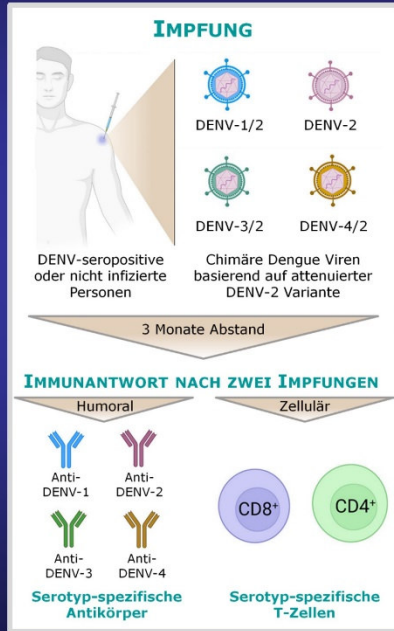
Zusatznutzen
 kein Eintrag

Hersteller
 TAKEDA GmbH, Konstanz



*Bild aus <https://www.pharmazie.com/api/ixxilonAPI/imagebig/1091132>

Wirkungsmechanismus



Der Impfstoff (TAK-003) basiert auf einem DENV-2-Stamm mit Mutationen

- im nicht kodierenden Bereich (5'-NCR-57 C/T),
- im Nicht-Struktur-Protein 1 (NS1-53 Gly/Asp) und
- im Nicht-Struktur-Protein 3 (NS3-250 Glu/Val),

die das Virus abschwächen (DENV-2-PDK-53).

Diese Mutationen bewirken eine veränderte Temperaturempfindlichkeit, eine weniger effektive Replikation, eine abgeschwächte Neurovirulenz und größere genetische Vielfalt mit der Folge geringerer Stabilität.

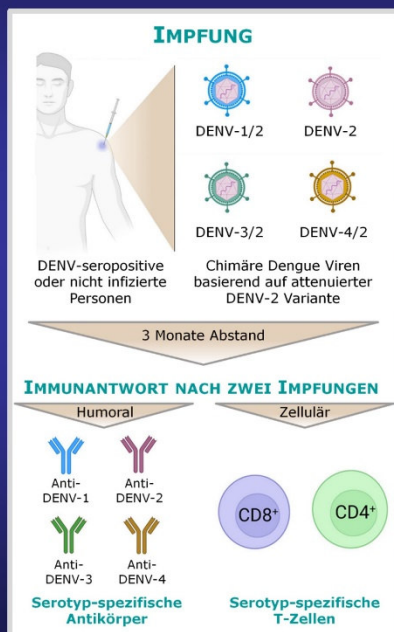
Darüber hinaus enthält er drei chimäre Viren mit Prä-Membran- und Hüllgenen von DENV-1, -3 und -4, die in das abgeschwächte DENV-2-Rückgrat integriert wurden (DENV1/2, DENV3/2 und DENV4/2, **Abb. oben**).

Abb. modifiziert nach Allen T et al., Int J Infect Dis. 2024 Mar 16:107014



EPAR Qdenga, EMA/862552/2022, 13. Oktober 2022
 Hou J et al., Front Immunol. 2022 Feb 24:13:840104.
 Butrapet et al., J Virol. 2000 Apr;74(7):3011-9.

Wirkungsmechanismus



Um bei unterschiedlicher Antigenität eine gleichmäßige Immunantwort gegen alle Serotypen auszulösen, sind die Konzentrationen der chimären Dengue-Viren angepasst worden. Bezogen auf DENV-2 enthält der Impfstoff daher etwa die 4-fache Menge DENV-1/2, die 20-fache Menge DENV-3/2 und die 60-fache Menge DENV-4/2 (in Plaque-bildenden Einheiten).

Eine zweimalige Impfung mit einem Abstand von 3 Monaten aktiviert sowohl das humorale als auch das zelluläre Immunsystem.

Als humorale Immunantwort entstehen Serotyp-spezifische Antikörper, Komplement-fixierende Antikörper (begleiten T-Zell-Antwort) und funktionelle Antikörper gegen das Nicht-Struktur-Protein 1 (**Abb. unten**).

Als zelluläre Immunantwort entstehen Serotyp-spezifische T-Zellen (CD8⁺, CD4⁺) und natürliche Killerzellen.

Abb. modifiziert nach Allen T et al., Int J Infect Dis. 2024 Mar 16:107014

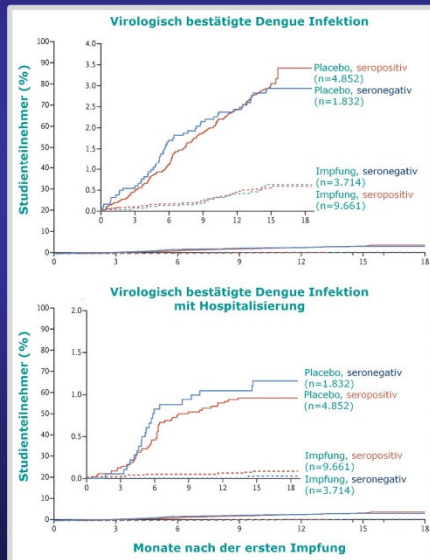


EPAR Qdenga, EMA/862552/2022, 13. Oktober 2022
 Hou J et al., Front Immunol. 2022 Feb 24:13:840104.
 Butrapet et al., J Virol. 2000 Apr;74(7):3011-9.

GK **Dengue-Impfstoff (Qdenga®)** 

Klinische Effektivität

In der noch laufenden doppelblinden Phase 3 **TIDES-Studie** wurden insgesamt 20.071 Kinder und Jugendliche (4-16 Jahre) ohne (seronegativ) und mit vorheriger Infektion (seropositiv) im Abstand von 3 Monaten 2 Mal geimpft oder erhielten eine Placebo-Injektion.



Alle Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert. Von 19.021 Teilnehmern der „Per-protocol“ Analyse waren 49,7% weiblich, im mittleren Alter von 9.6 Jahren und 27,6% seronegativ. Teilnehmer mit fiebrigen Erkrankungen ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ an 2 von 3 aufeinanderfolgenden Tagen) wurden mittels Serotyp-spezifischer RT-PCR auf virologisch bestätigtes Dengue-Virus getestet.

Der primäre Endpunkt war die Gesamteffektivität des Impfstoffs bei der Prävention von virologisch bestätigtem Dengue-Fieber zwischen 30 Tagen nach der 2. Impfung und 120 bestätigten Dengue-Fällen, unabhängig vom Serotyp des Dengue-Virus.

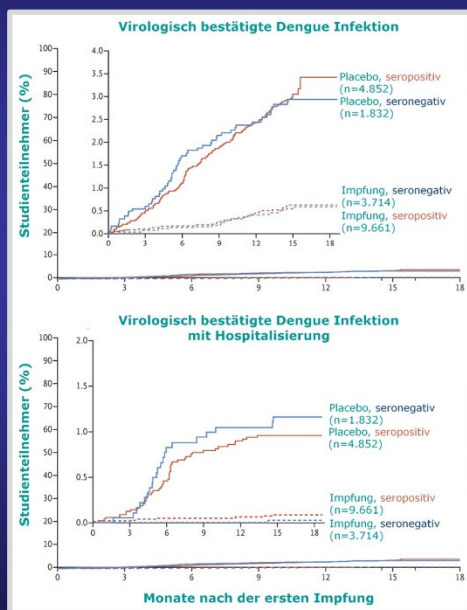
Es zeigte sich eine Gesamt-Effektivität des Impfstoffs von 80,2% (**Abb. oben**) in der „Per-protocol“ und von 80,7% in der „Intention-to-treat“ Analyse.

Biswal S et al., N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019



GK **Dengue-Impfstoff (Qdenga®)** 

Klinische Effektivität



Die Effektivität war bei seropositiven (82,2%) etwas größer als bei seronegativen Teilnehmern (74,9%).

Exploratorische Subgruppenanalysen zeigten die beste Effektivität gegen DENV-2 (97,7%), während die Effektivität gegen DENV-1 (73,7%), DENV-3 (62,6%) und DENV-4 (63,2%, sehr geringe Fallzahl) geringer ausfiel.

Die Effektivität hinsichtlich der Prävention von Dengue-Infektionen mit Hospitalisierung (**Abb. unten**) betrug insgesamt 95,4%, wobei der Unterschied zwischen seropositiven (97,2%) und seronegativen Teilnehmern (94,4%) geringer war.

Keiner der wenigen beobachteten Todesfälle ($<0,1\%$) wurden mit der Injektion des Impfstoffs oder Placebos in Verbindung gebracht.

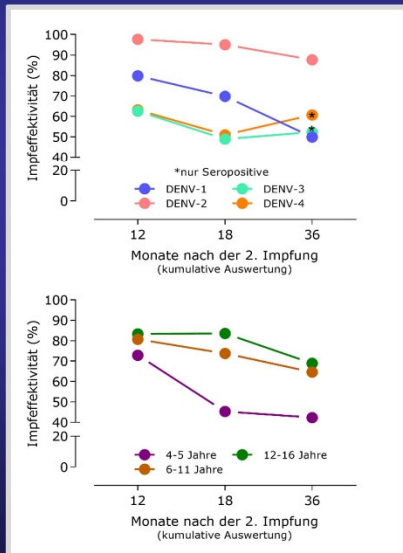
Zusammenfassend war der Impfstoff, unabhängig von einer früheren Dengue-Exposition, wirksam gegen virologisch bestätigtes Dengue-Fieber bei gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren.

Biswal S et al., N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019



Klinische Effektivität

Im weiteren Verlauf der doppelblinden Phase 3 **TIDES-Studie** wurden die Effektivität, Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs jeweils 18 und 36 Monate nach der zweiten Impfdosis abhängig von Serostatus, Alter und Schwere der Dengue-Erkrankung erneut überprüft.



Es zeigte sich insgesamt eine abnehmende Gesamt-Effektivität des Impfstoffs gegenüber bestätigten Dengue-Infektionen.

Darüber hinaus ließ sich bei Seronegativen Teilnehmern in der Analyse von Rivera et al. keine Effektivität gegen bestätigte Infektionen durch die Serotypen DENV-3 und DENV-4 darstellen, weshalb nur die Effektivität bei Seropositiven aufgeführt ist (**Abb. oben**). Grund hierfür ist die relativ geringe Verbreitung von DENV-3 und DENV-4, die keine Bewertung der Wirksamkeit des Impfstoffs bei erstmaligen Infektionen mit diesen Serotypen erlaubte.

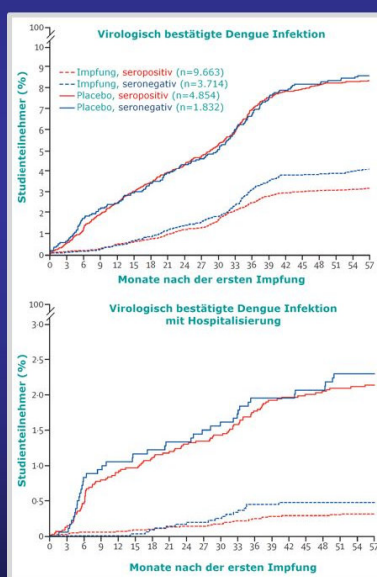
Die Analyse in Abhängigkeit vom Alter der Teilnehmer erbrachte zudem, dass der Impfstoff bei Kindern im Alter von 4-5 Jahren eine deutlich schlechtere Effektivität aufweist (**Abb. unten**).

Biswal S et al., N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019
 Biswal S et al., Lancet. 2020 May 2;395(10234):1423-1433
 Rivera L et al., Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):107-117



Klinische Effektivität

Die bislang letzte publizierte Beobachtung der doppelblinden Phase 3 **TIDES-Studie** umfasste 20.067 Kinder und Jugendliche (4-16 Jahre), die im Abstand von 3 Monaten 2 Mal geimpft waren oder eine Placebo-Injektion erhielten, über einen Zeitraum von etwa 4,5 Jahren.



Nach dieser Analyse betrug die Effektivität gegen bestätigte Dengue-Infektionen insgesamt 61,2%, wobei die Effektivität bei seropositiven Teilnehmern mit 64,2% weiterhin etwas größer war als bei seronegativen Teilnehmern (53,5%).

Wie schon aus den vorherigen Beobachtungen berichtet, war auch nach 56 Monaten die Effektivität gegenüber Dengue-Infektionen mit Hospitalisierung deutlicher ausgeprägt (84,1%) und der Unterschied zwischen seropositiven (85,9%) und seronegativen Teilnehmern (79,3%) war geringer.

Auch hier ließ sich bei seronegativen Teilnehmern keine Effektivität gegen bestätigte Infektionen und gegenüber Dengue-Infektionen mit Hospitalisierung durch die Serotypen DENV-3 und DENV-4 darstellen.

Tricou V et al., Lancet Glob Health. 2024 Feb;12(2):e257-e270.



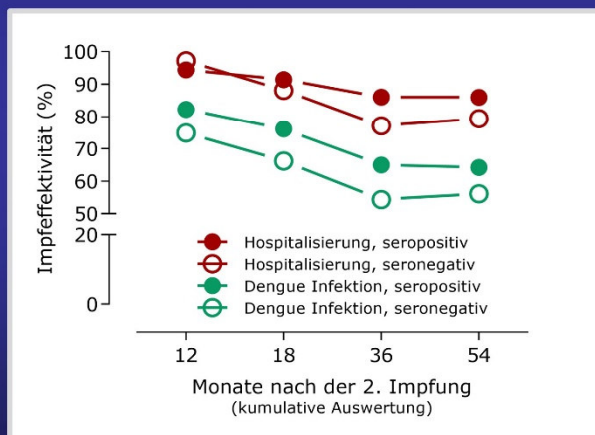
GK

Dengue-Impfstoff (Qdenga®)


 HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Klinische Effektivität

Der Verlauf der Effektivität virologisch bestätigter Dengue Infektion nach 2 Impfungen über einen Zeitraum von etwa 4,5 Jahren zeigt eine abnehmende Tendenz. Allerdings scheint die Effektivität in der kumulativen Auswertung nach 36 Monaten in etwa stabil zu bleiben.



Auch nach 54 Monaten ließ sich zeigen, dass die Effektivität gegenüber bestätigten Dengue Infektionen ohne Hospitalisierung deutlich geringer ist als bei solchen mit Hospitalisierung.

Darüber hinaus ist der Impfschutz bei seronegativen Teilnehmern schwächer ausgeprägt als bei Seropositiven.

Tricou et al. weisen zusätzlich auf eine Änderung des Studienprotokolls hin. Demnach ist nun eine Auffrischungsimpfung für Teilnehmer vorgesehen, die bei Studienbeginn 4-11 Jahre alt waren und die 4 Jahre lange Beobachtungszeit durchlaufen haben.

Biswal S et al., N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019
 Biswal S et al., Lancet. 2020 May 2;395(10234):1423-1433
 Rivera L et al., Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):107-117
 Tricou V et al., Lancet Glob Health. 2024 Feb;12(2):e257-e270.



GK

Dengue-Impfstoff (Qdenga®)


 HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Probanden zwischen 4 und 60 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (50%), Kopfschmerzen (35%), Myalgie (31%), Erythem an der Injektionsstelle (27%), Unwohlsein (24%), Asthenie (20%) und Fieber (11%). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war bei Kindern und Erwachsenen verschieden.*,#

Nach der Impfung wurde in einer klinischen Studie eine vorübergehende Impf-Virämie mit leichten bis mittelschweren Symptomen wie Kopfschmerzen, Arthralgie, Myalgie und Ausschlag beobachtet. Dies betraf 49% der seronegativen und 16% der seropositiven Studienteilnehmer.

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 10%):

- Infektion der oberen Atemwege*
- Verminderter Appetit
- Reizbarkeit
- Kopfschmerzen, Somnolenz
- Myalgie
- Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle[#], Unwohlsein, Asthenie, Fieber*

Häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 1% und < 10%):

- Nasopharyngitis*, Pharyngotonsillitis*
- Arthralgie[#]
- Schwellung an der Injektionsstelle, Blaue Flecken an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Grippe-ähnliche Erkrankung*



*Häufigkeit ist bei Erwachsenen niedriger
 # Häufigkeit ist bei Erwachsenen höher
 ABDA-Datenbank, Fachinformation

GK **Dengue-Impfstoff (Qdenga®)** 

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
angeborene oder erworbene Immundefizienz einschließlich immunsuppressiver Therapie
und asymptomatischer HIV-Infektion mit eingeschränkter Immunfunktion
symptomatische HIV-Infektion

Warnhinweise:

Die Impfung sollte bei Personen mit einer akuten fieberhaften Erkrankung, jedoch nicht bei Vorliegen einer leichten Infektion (z.B. Erkältung), verschoben werden.

möglicherweise keine eine schützende Immunantwort gegen alle Serotypen des Dengue-Virus, zusätzlich persönliche Schutzmaßnahmen gegen Mückenstiche anwenden und bei Symptomen oder Warnzeichen einer Dengue-Infektion ärztliche Behandlung aufsuchen

Vorsicht bei angstbedingten Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen bei Impfversuch

Schwangerschaft: während der Schwangerschaft kontraindiziert (Lebendimpfstoff)

Stillzeit: keine Daten, während der Stillzeit kontraindiziert

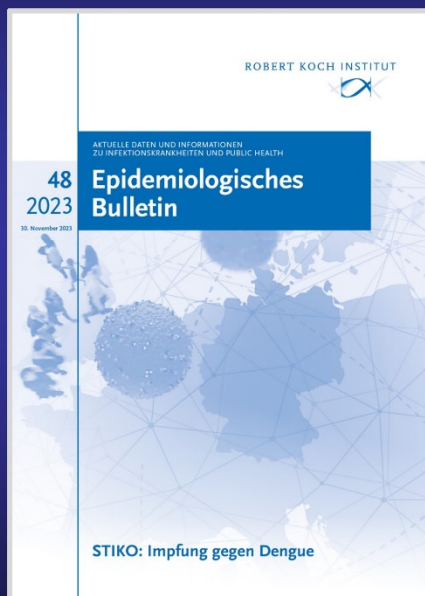
Fertilität: keine Daten

kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation

GK **Dengue-Virus Infektionen** 

Empfehlungen der STIKO



Mit Stand vom 30.11.2023 gibt die STIKO folgende Empfehlungen für Personen ab 4 Jahren, die anamnestisch eine labor-diagnostisch gesicherte Dengue-Virus-Infektion durchgemacht haben:

- Empfehlung der Impfung mit Qdenga® als Reiseimpfung (R) bei Reisen und in ein Dengue-Endemiegebiet und einem erhöhten Expositionsrisiko wie längerer Aufenthalt oder aktuelles Ausbruchsgeschehen; vor Ausreise sollten 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 3 Monaten appliziert worden sein.
- Personen, die außerhalb von Endemiegebieten gezielte Tätigkeiten mit Dengue-Viren ausüben sollten 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 3 Monaten als beruflich indizierte Impfung (B) erhalten.

Für Personen, die in der Vergangenheit keine Dengue-Virus-Infektion durchgemacht haben gibt die STIKO derzeit keine allgemeine Impfeempfehlung ab.

Bulletin verfügbar unter:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/48/Art_01.html

kojda.de

Kling K et al., Epid Bull 2023;48:3-43

GK

Dengue-Impfstoff (Qdenga®)



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Fazit

Qdenga ist ein Lebendimpfstoff, der rekombinant hergestellte abgeschwächte Dengue-Viren aller vier Serotypen enthält. Als humorale Immunantwort entstehen Serotyp-spezifische Antikörper, Komplement-fixierende Antikörper und funktionelle Antikörper gegen das Nicht-Struktur-Protein 1 und als zelluläre Immunantwort entstehen Serotyp-spezifische T-Zellen (CD8⁺, CD4⁺) und natürliche Killerzellen. Es handelt sich um ein neues Wirkprinzip.

In der noch laufenden doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3 **TIDES-Studie** wurden insgesamt 20.071 Kinder und Jugendliche (4-16 Jahre) ohne und mit vorheriger Infektion im Abstand von 3 Monaten 2 Mal geimpft. Dabei zeigte sich nach einem Jahr eine Gesamteffektivität des Impfstoffs von 80,2% mit etwas größerer Effektivität bei seropositiven als bei seronegativen Teilnehmern. Die Effektivität gegen Dengue-Infektionen mit Hospitalisierung betrug insgesamt 95,4%, wobei der Unterschied zwischen seropositiven und seronegativen Teilnehmern geringer war. Sequentiell publizierten Nachbeobachtungen über insgesamt 4,5 Jahre zufolge sinkt die Effektivität gegen bestätigte Dengue-Infektionen auf 61,2% und die gegenüber Dengue-Infektionen mit Hospitalisierung auf 84,1%. Bei Kindern im Alter von 4-5 Jahren war Effektivität deutlich schlechter. Gegen bestätigte Infektionen durch die Serotypen DENV-3 und DENV-4 ließ sich bei seronegativen Teilnehmern keine Effektivität darstellen.

Sehr häufige Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Myalgie, Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Asthenie und Fieber.

Die Impfung kostet bei der empfohlenen zweimaligen Gabe 225,08 €.

Zum Vergleich: Die Influenza-Impfung Fertigspritze kostet **23,34 €.**



kojda.de



Hinweise

- 1) Die Bezeichnung Zusatznutzen bezieht sich auf das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts (AMNOG), wonach der G-BA eine Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel nach § 35 a SGB V durchführt.
- 2) Die Informationen zu den Arzneimitteln sind verkürzt dargestellt. Ausführlichere Informationen finden besonders interessierte Leser unter **Weblink 1 und Weblink 2**.
- 3) Eine vollständige Liste der im Jahr 2023 zugelassenen Arzneistoffe mit Indikationen und Zusatznutzen bei dieser Indikation ist unter folgendem Link erhältlich: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2024>

Weblinks

- 1) wissenschaftliche Diskussion der Arzneistoffdaten einschließlich Nutzen-Risiko Einschätzung in den European Public Assessment Reports (EPAR, nur in englischer Sprache) sowie der Produktinformationen (Fachinformation) der Zulassungsbehörde European Medicinal Agency (EMA), verzeichnet nach Handelsnamen (Suche auf Startseite möglich), abgelegt unter Assessment History
<https://www.ema.europa.eu/en>
- 2) Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit einer Übersicht der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchführt oder bereits abgeschlossen hat. Dort sind die Gutachten des IQWiG sowie die tragenden Gründe der Beschlüsse einsehbar.
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

Literatur

Zitate zu Leitlinien, Phase III-Studien und anderer verwendeter Literatur sind - soweit nicht aufgeführt - auf Nachfrage beim Autor erhältlich

Impressum:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>