

Nach Anwendung des AAI ergaben sich bezüglich der Adrenalinexposition keine Unterschiede zwischen den drei STMD-Gruppen (Tab. 1). Auch die Werte der partiellen AUC nach 6, 15 und 30 Minuten unterschieden sich nicht, was dafür spricht, dass der zeitliche Verlauf der Anflutung unabhängig vom jeweiligen STMD verläuft. Bei manueller Verabreichung des Adrenalins waren die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen im Zeitverlauf über alle STMD-Gruppen hinweg ebenfalls gleich.

Ein Vergleich der Applikationswege EpiPen® vs. manuelle Injektion zeigt auch innerhalb der einzelnen STMD-Gruppen nach 30 Minuten eine jeweils schnellere Adrenalinanflutung (partielle AUC) nach Anwendung des AAI:

- Niedriger STMD: Quotient der geometrischen Mittelwerte: 2,09; 90 % KI: 148,0–295,9 %
- Mittlerer STMD: Quotient der geometrischen Mittelwerte: 2;64; 90 % KI: 98,7–273,4 %
- Hoher STMD: Quotient der geometrischen Mittelwerte: 2,90; 90 % KI: 155,1–543,2 % (Abb. 3)

Tab. 1: Pharmakokinetische Parameter nach Adrenalininjektion mit EpiPen® in den drei STMD-Gruppen; mod. nach Worm et al. 2020

Parameter	Niedriger STMD (n = 12)	Mittlerer STMD (n = 12)	Hoher STMD (n = 11)
C <sub>peak</sub> ng/ml Mittelwert (SD)	0,52 (0,29)	0,5 (0,25)	0,53 (0,28)
AUC <sub>0-1</sub> ng min/ml Mittelwert (SD)	28,1 (9,3)	26,3 (13,1)	36,1 (13,4)
t <sub>peak</sub> min Median (Bereich)	9 (3–60)	10,5 (2–39)	30 (9–120)

**FASTJEKT® / FASTJEKT® Junior. Wirkstoff:** Epinephrinhydrochlorid (Adrenalin). **Zusammensetzung:** FASTJEKT®: Ein Autoinjektor mit 2 ml Injektionslösg. enth. 2 mg Epinephrin (Adrenalin). FASTJEKT® Junior: Ein Autoinjektor mit 2 ml Injektionslösg. enth. 1 mg Epinephrin (Adrenalin). **Sonst. Bestandteile mit bek. Wirkung:** Natriumchlorid, Natriummetabisulfit (E223). FASTJEKT® u. FASTJEKT® Junior geben als Autoinjektoren bei intramuskulärer Injektion jew. eine Einmaldosis von 0,3 ml Injektionslösg. (entspr. 0,3 mg Epinephrin beim FASTJEKT® u. 0,15 mg Epinephrin beim FASTJEKT® Junior) automatisch ab. **Anwendungsgebiete:** Notfallbehandl. von schweren allergischen Reaktionen (Anaphylaxien) auf z. B. Insektenstiche od. -bisse, Nahrungsmittel, Medikamente od. andere Allergene u. bei idiopathischen od. durch Anstrengung ausgelösten Anaphylaxien. FASTJEKT® u. FASTJEKT® Junior sind zur unmittelbaren Anwendung bei Pat. vorgesehen, die ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko aufweisen, einschl. Pat., bei denen bereits früher eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten ist. FASTJEKT® ist zur Behandl. von Erwachsenen u. Kindern ab 25 kg Körpergewicht u. FASTJEKT® Junior für Kinder mit einem Körpergewicht von 7,5 bis 25 kg bestimmt. FASTJEKT® u. FASTJEKT® Junior stellen eine Notfallmaßnahme dar u. sind nicht als Ersatz für eine anschließende ärztliche Versorgung gedacht. **Gegenanzeigen:** Es sind keine absoluten Gegenanzeigen bekannt bei Verwendung des FASTJEKT® / FASTJEKT® Junior während der allergischen Notfallbehandl. FASTJEKT®: Pat. unter 25 kg Körpergewicht dürfen nicht mit FASTJEKT® behandelt werden. **Hinweis:** Enthält Natriummetabisulfit. Kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. **Nebenwirkungen:** Infektion an Injektionsstelle, Hypoglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Angst, Spannung, Unruhe, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tremor, bei besonders empfindlichen Personen od. bei versehentlich intravenöser Gabe können zerebrale Blutungen auftreten; Stress-Kardiomyopathie, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, pectanginöse Beschwerden, erhöhter Blutdruck, peripheres Kältegefühl, Hautblässe, Vasokonstriktion. Auftretende periphere Ischämien nach versehentlicher Injektion in Hände od. Füße wurden beschrieben. Bronchospasmus, Dyspnoe, Lungenödem, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Niereninsuff., Schwäche. Aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit kann es, insb. bei Bronchialasthmatikern, sehr selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörung od. Schock äußern können. Weitere Einzelheiten u. Hinweise: s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Dezember 2019, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Benzstraße 1, 61352 Bad Homburg.

© 2021 MEDA Pharma GmbH & Co. KG (A Viatris Company)



www.mein-fastjekt.de



## FAZIT

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Verwendung des EpiPen® im Vergleich mit der manuellen IM-Injektion zu höheren maximalen Plasmakonzentrationen und zu einer höheren frühen systemischen Versorgung mit Adrenalin geführt hat. Darüber hinaus konnte mit dem AAI über alle STMD-Gruppen hinweg eine verlässliche und gleichbleibende systemische Adrenalinversorgung erreicht werden. Das heißt, die Applikation mittels EpiPen® führt auch bei Menschen mit einer ausgeprägten subkutanen Fettschicht zu einer schnellen Anflutung von Adrenalin im Blut. Der zugrundeliegende Mechanismus wurde in der Studie von Worm et al. nicht untersucht. Möglicherweise ist eine subkutane Adrenalingabe ausreichend für eine rasche systemische Bereitstellung. Geklärt scheint jedoch, dass AAI auch bei übergewichtigen Menschen die nötige Voraussetzung für eine ausreichende systemische Bereitstellung von Adrenalin und damit eine erfolgreiche Behandlung der akuten Anaphylaxie erfüllen können.



# Autoinjektor vs. Spritze: Adrenalingabe bei Studienteilnehmern mit unterschiedlich großen Haut-Muskel-Abständen

Worm M et al. Epinephrine delivery via EpiPen® Auto-Injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances  
Clin Transl Allergy 2020; 10: 21

## HINTERGRUND

Die Standardtherapie der akuten Anaphylaxie ist eine sofortige intramuskuläre (IM) Adrenalininjektion im Bereich des anterolateralen Oberschenkels. Diese kann mit einem Adrenalinautoinjektor (AAI) erfolgen, den Allergiker für den Fall der Fälle bei sich tragen sollten. Da anaphylaktische Reaktionen nach Kontakt mit einem Allergen innerhalb sehr kurzer Zeit auftreten können, ist eine schnelle intramuskuläre Adrenalininjektion erforderlich. Der Haut-Muskel-Abstand (skin-to-muscle-distance, STMD), den die Nadel bei IM-Injektionen überbrücken muss, wird maßgeblich durch die subkutane Fettschicht bestimmt. Übergewichtige Menschen mit stark ausgeprägter Fettschicht, weisen daher in der Regel einen größeren STMD auf als

normalgewichtige. Bei Überschreiten eines gewissen STMD ist die standardisierte Nadellänge eines AAI möglicherweise nicht mehr ausreichend, um eine Injektion in den Muskel sicher zu gewährleisten. Dies könnte die systemische Verfügbarkeit des verabreichten Adrenalins verringern oder verzögern und den Anwender potenziell einem Risiko aussetzen.

In der von Worm und Kollegen durchgeführten Studie wurde daher untersucht, ob bei gesunden Probanden mit unterschiedlichen STMD die Anwendung des Adrenalinautoinjektors EpiPen® (= Fastjekt®) und eine manuell verabreichte Spritze mit einer dem STMD angepassten Nadellänge zu Unterschieden in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Adrenalins führten.

## METHODIK

In diese offene randomisierte Crossover-Studie wurden 35 gesunde Teilnehmer im Alter von 18 bis 55 Jahren und einem BMI von 18 bis 40 kg/m<sup>2</sup> eingeschlossen. Der STMD wurde als die Distanz zwischen der Hautoberfläche und der Oberfläche des Musculus vastus lateralis bei maximaler Kompression definiert und mittels Ultraschall auf der dominanten Seite des Probanden gemessen. Die Stratifizierung der Teilnehmer erfolgte anhand des STMD in drei verschiedene Gruppen:

- Niedriger STMD (< 15 mm)
- Mittlerer STMD (15–20 mm)
- Hoher STMD (> 20 mm)

Jeder Teilnehmer erhielt 3 unterschiedliche Injektionen (Adrenalin mittels EpiPen® (0,3 mg / 0,3 ml), Adrenalin per manueller IM-Injektion (0,3 mg / 0,3 ml) sowie Kochsalzlösung per Injektion (0,3 ml) als Kontrolle) in zufälliger Reihenfolge. Zwischen den Injektionen wurde eine Auswaschphase von 24 Stunden eingehalten (Abb. 1).

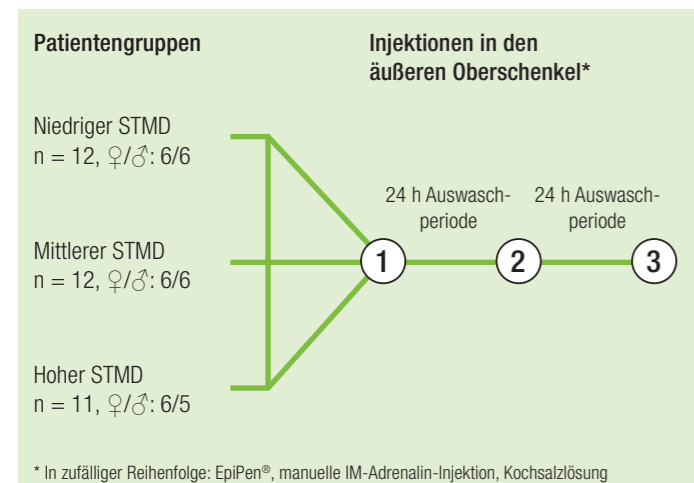


Abb. 1: Studiendesign; mod. nach Worm et al. 2020

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf einem Vergleich verschiedener pharmakokinetischer Parameter des verabreichten Adrenalins in Abhängigkeit von der Injektionsmethode mittels EpiPen® bzw. manueller Injektion. Zu den untersuchten Parametern gehörten:

- Maximale Plasmakonzentration ( $C_{peak}$ )
- Zeitspanne bis  $C_{peak}$  ( $t_{peak}$ )

- Area under the curve (AUC) bis zur letzten messbaren Konzentration ( $AUC_{0-t}$ )
- Partielle AUC: 6, 15 und 30 Minuten nach Injektion

Die Blutproben zur Analyse wurden zu vordefinierten Zeitpunkten vor und nach einer Adrenalininjektion genommen.

## ERGEBNISSE

Die durchschnittlichen Werte für den BMI und das Körpergewicht waren in den Gruppen mit größerem STMD leicht erhöht. Alter, Geschlecht und Körpergröße waren hingegen nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. 22 der 35 Studienteilnehmer (63 %) waren adipös. Der mittlere BMI betrug 30,4 kg/m<sup>2</sup> (SD: 5,97).

Die Adrenalininjektion mittels EpiPen® führte zu numerisch höheren  $C_{peak}$ -Werten als die manuelle Injektion (Mittelwert: 0,52 vs. 0,35 ng/ml; Quotient der geometrischen Mittelwerte: 1,40; 90 % KI: 117,6–164,6 %). Auch die maximale Plasmakonzentration wurde nach Anwendung des AAI schneller erreicht als nach manueller IM-Injektion ( $t_{peak}$  (Median): 20 Minuten vs. 50 Minuten; Abb. 2). Die Gesamtexposition ( $AUC_{0-t}$ ) gegenüber Adrenalin war hingegen nicht bzw. kaum erhöht (Mittelwert EpiPen® vs. Spritze: 30,0 vs. 26,1 ng min / ml; Quotient der geometrischen Mittelwerte: 1,13; 90 % KI: 98,8–129,8 %).

Eine Post-Hoc-Analyse der partiellen AUC ergab eine höhere frühe Adrenalinexposition bei Anwendung des EpiPen® als bei manueller Injektion während der ersten 30 Minuten (Quotient der geometrischen Mittelwerte: 2,13; 90 % KI: 159,0–285,0 %). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich nach 6 (Quotient der geometrischen Mittelwerte: 2,22; 90 % KI: 136,9–361,3 %) und nach 15 Minuten (Quotient der geometrischen Mittelwerte: 2,16; 90 % KI: 142,2–327,8 %). Diese Ergebnisse sprechen für eine schnellere Adrenalinabsorption infolge der Nutzung des AAI.

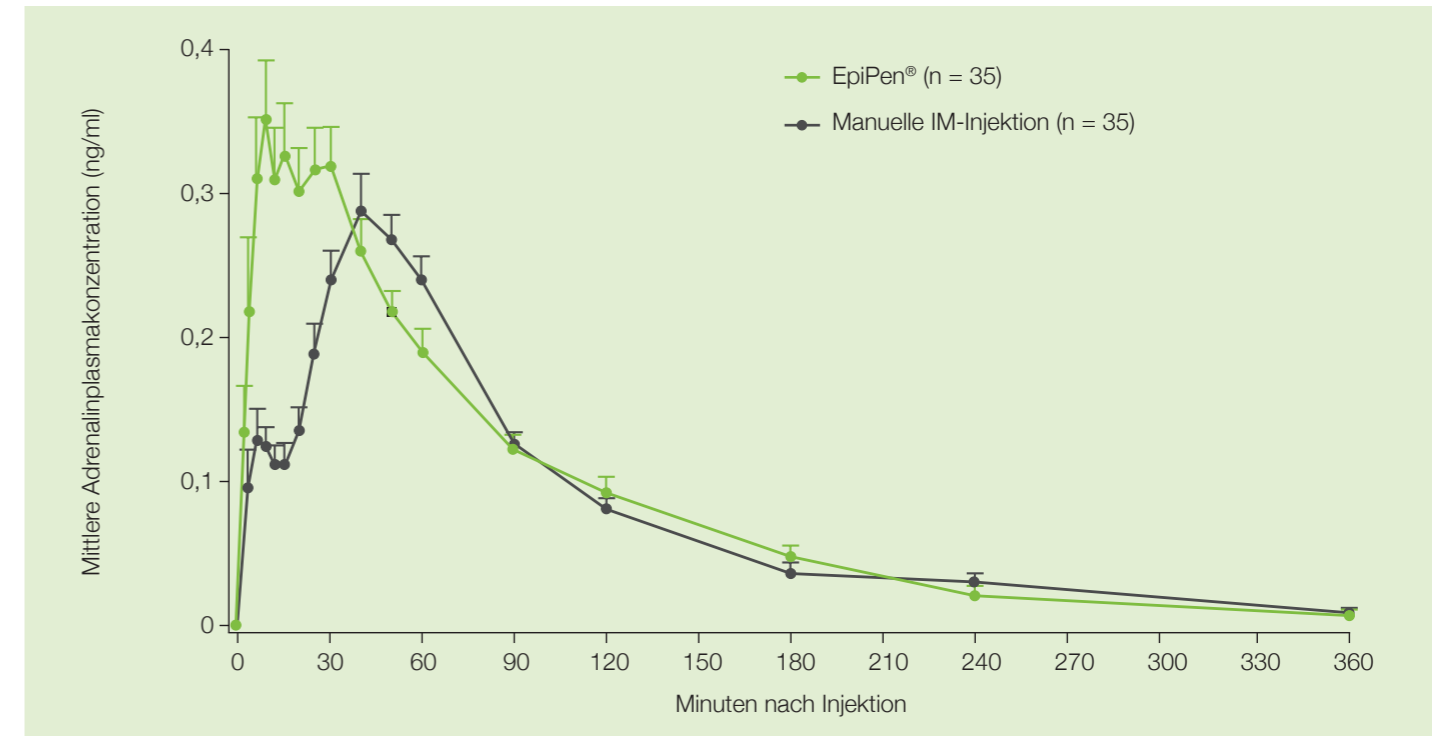


Abb. 2: Mittlere Adrenalinplasmakonzentration nach Verabreichung mittels AAI oder manueller IM-Injektion; mod. nach Worm et al. 2020

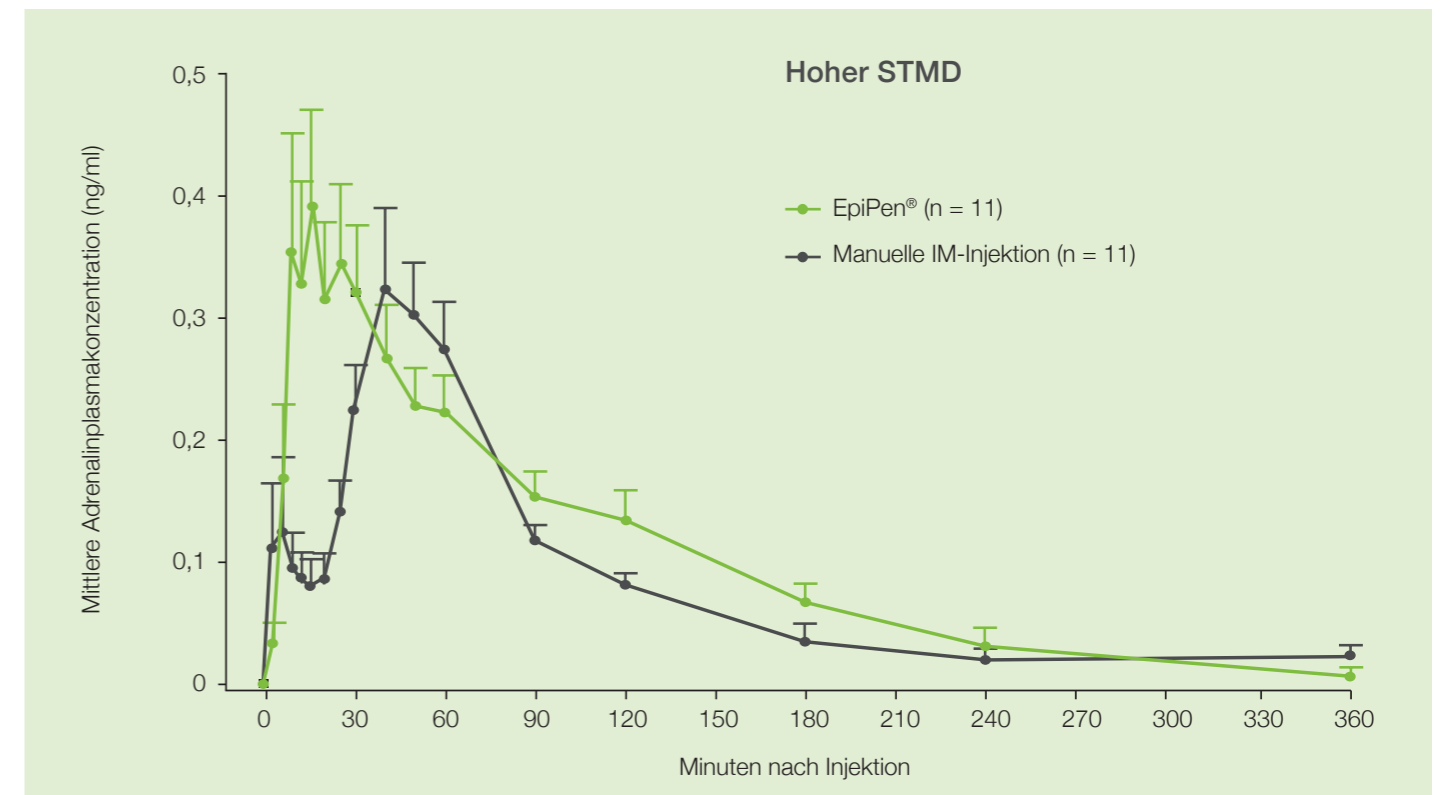


Abb. 3: Mittlere Adrenalinplasmakonzentration bei Probanden mit hohem STMD nach Einsatz des AAI bzw. nach manueller Verabreichung; mod. nach Worm et al. 2020