

**▼ DIESES ARZNEIMITTEL UNTERLIEGT EINER ZUSÄTZLICHEN ÜBERWACHUNG. DIES ERMÖGLICHT EINE SCHNELLE IDENTIFIZIERUNG NEUER ERKENNTNISSE ÜBER DIE SICHERHEIT. ANGEHÖRIGE VON GESUNDHEITSBERUFEN SIND AUFGEFORDERT, JEDEN VERDACHTSFALL EINER NEBENWIRKUNG ZU MELDEN.**

# **NEXOBRID®**

**(KONZENTRAT PROTEOLYTISCHER ENZYME ANGEREICHERT AUS  
BROMELAIN)**

## **Informationsbroschüre für die Anwendung von NexoBrid für medizinisches Fachpersonal in Verbrennungszentren**

Diese Informationsbroschüre enthält nicht alle verfügbaren Information zu NexoBrid. Um die kompletten Informationen zu NexoBrid zu erhalten lesen Sie bitte vor der Verschreibung und Anwendung des Produktes aufmerksam die angefügte Fachinformation des Präparats NexoBrid. Der komplette und aktualisierte Text der Fachinformation zu NexoBrid kann in allen Landessprachen der EU Mitgliedsstaaten auf der Homepage der Europäischen Zulassungsbehörde [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) unter den produktspezifischen Angaben abgerufen werden.

**DIESE INFORMATIONSBROSCHÜRE ZUR ANWENDUNG DES KONZENTRATS PROTEOLYTISCHER ENZYME ANGEREICHERT AUS BROMELAIN WURDE ALS TEIL DER ZULASSUNGS AUFLAGEN ERSTELLT. IM RAHMEN DES RISIKOMANAGEMENT-PLANS WURDEN ÜBER DIE ROUTINEMASSNAHMEN HINAUS ZUSÄTZLICHE RISIKOMINIMIERENDE MASSNAHMEN MIT DER ZULASSUNG DES ARZNEIMITTELS BEAUFTRAGT, UM DAS RISIKO DES AUFTRETENS VON WICHTIGEN AUSGEWÄHLTEN RISIKEN (SCHMERZEN, FIEBER, WUNDINFEKTIONEN, VERZÖGERUNG DES WUNDVERSCHLUSSES) ZU REDUZIEREN UND DAS NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS DES KONZENTRATS PROTEOLYTISCHER ENZYME ANGEREICHERT AUS BROMELAIN ZU VERBESSERN.**

**DIESE INFORMATIONSBROSCHÜRE IST DAMIT VERPFLICHTENDER TEIL DER ZULASSUNG UM SICHERZUSTELLEN, DASS ANGEHÖRIGE DER HEILBERUFE, DIE DAS KONZENTRAT PROTEOLYTISCHER ENZYME ANGEREICHERT AUS BROMELAIN VERSCHREIBEN UND ZUR ANWENDUNG BRINGEN, DIE BESONDEREN SICHERHEITSANFORDERUNGEN KENNEN UND BERÜCKSICHTIGEN.**

## **SCHULUNGSMATERIALIEN**

Der Hauptzweck dieser Schulungsunterlagen ist es, das medizinische Fachpersonal in Verbrennungszentren über folgende Aspekte zu informieren:

- Hinweise für den Gebrauch von NexoBrid
- Erforderliche risikominimierende Maßnahmen **zur nachweislich wirksamen Verringerung folgender wichtiger Sicherheitsrisiken:**
  - **Schmerzen**
  - **Fieber**
  - **Wundinfektionen**
  - **Verzögerung des vollständigen Wundverschlusses**
- Erforderliche risikominimierende Maßnahmen bezüglich potenzieller Risiken wie
  - erhöhte Blutungsneigung,
  - schwere Reizungen,
  - allergische Reaktionen,
  - Erhöhung der Mortalität bei Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen,
  - zulassungsüberschreitende Anwendung (off-label use)
- Monitoring-Maßnahmen während und nach Anwendung von NexoBrid

## **NEXOBRID® – ALLGEMEINE HINTERGUNDINFORMATIONEN**

### **Produktbeschreibung:**

Arzneimittel auf Enzymbasis zur topischen Anwendung zur Entfernung von Verbrennungsschorf (Eschar)

Lyophilisiertes steriles Gemisch aus proteolytischen Enzymen (Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain) aus dem Stamm der Ananaspflanze

### **Darreichungsform:**

Durchstechflasche mit sterilem lyophilisiertem Pulver (entweder 2 g oder 5 g)

Flasche mit sterilem Trägergel (entweder 20 g oder 50 g)

### **Anwendungsgebiet:**

Entfernung des Verbrennungsschorfs (Eschar) bei Erwachsenen mit tiefen thermischen Verletzungen (Grad IIb–III; „*deep partial*“ und „*full thickness*“)

## **HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH – BEHANDLUNGSLEITFADEN SCHRITT FÜR SCHRITT:**

### **VOR DER VERORDNUNG VON NEXOBRID:**

Der behandelnde Arzt (Verbrennungsspezialist) und sonstiges medizinisches Fachpersonal müssen sich folgende Aspekte bewusstmachen, bevor sie NexoBrid verordnen:

- NexoBrid ist ausschließlich zur **Anwendung durch geschultes medizinisches Fachpersonal in spezialisierten Verbrennungszentren** bestimmt.
- Die Gesamtfläche der behandelten Verbrennung darf 15 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA; *Total Body Surface Area*) nicht überschreiten, da für Patienten mit einer zu behandelnden Fläche von mehr als 15 % der TBSA nur begrenzte pharmakokinetische Daten vorliegen und weil in tierexperimentellen Studien Fälle von Koagulopathie (Blutgerinnungsstörung) beobachtet wurden. NexoBrid darf nicht auf mehr als 15 % der Gesamtkörperoberfläche aufgetragen werden.
- Die Anwendung von NexoBrid ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain), gegen Ananas oder Papain oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.
- Das medizinische Fachpersonal muss sich des potenziellen Risikos einer allergischen Reaktion bei einer späteren erneuten Anwendung von NexoBrid auf Brandverletzungen sowie bei späterer erneuter Exposition des Patienten gegenüber bromelainhaltigen Substanzen bewusst sein.
- Das medizinische Fachpersonal muss sich des Risikos einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit kardiopulmonaler Erkrankung bewusst sein. Daher ist NexoBrid bei

Patienten mit kardiopulmonaler oder pulmonaler Erkrankung, einschließlich pulmonalem Verbrennungstrauma oder Verdacht auf pulmonales Verbrennungstrauma, nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

- Die Anwendung wird nicht empfohlen bei penetrierenden Brandwunden, chemischen Brandwunden oder mit radioaktiven oder anderen Gefahrstoffen kontaminierten Wunden.
- NexoBrid ist nicht für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren bestimmt.

### **VOR DEM DEBRIDEMENT**

Der behandelnde Arzt muss sich vor der Anwendung von NexoBrid die folgenden Punkte bewusstmachen:

- Die Behandlung mit NexoBrid ist mit Schmerzen verbunden. Darum muss der behandelnde Arzt eine angemessene Schmerztherapie anwenden und dem Patienten präventiv Analgetika/Sedativa verabreichen, bevor NexoBrid aufgetragen wird.
- Der behandelnde Arzt muss eine mit antibakterieller Lösung getränkte Wundkomresse auf die gereinigten Verbrennungen auflegen und mindestens 2 Stunden dort belassen, um das Potenzial für Wundinfektionen und Fieber zu minimieren.
- Um eine mögliche Reizung der umgebenden Hautareale durch versehentlichen Kontakt mit NexoBrid zu vermeiden, muss der behandelnde Arzt zum Schutz eine Schicht steriler Fettsalbe auf diese Areale auftragen.

Vor dem Debridement sind vom behandelnden Arzt die Wundreinigung und die weitergehenden Wundvorbereitungen, wie nachstehend in Abschnitt 1 und Abschnitt 2 beschrieben, durchzuführen.

### **1. Wundreinigung**

Vor dem Debridement beginnt die Versorgung der Brandwunde zunächst mit einer standardmäßigen Reinigung, bei der alle groben Verunreinigungen, Ruß und Blasen entfernt werden. Das folgende Wundreinigungsverfahren ist auch darauf ausgelegt, die Wunde zu schützen, indem Austrocknung und Kontamination durch Mikroorganismen verhindert werden.

- a. Dem Patienten müssen präventiv Analgetika/Sedativa verabreicht werden, wie für eine routinemäßige und gebräuchliche Schmerztherapie im Rahmen eines großen Verbandwechsels mit Wundreinigung bei Verbrennungen vorgesehen. Dadurch wird eine schmerzfreie Wundversorgung gewährleistet, damit der gesamte Behandlungszyklus (mit NexoBrid) in einer für den Patienten angenehmen Weise durchgeführt wird.
- b. Wundauflagen abnehmen und die Anwendung topisch applizierter Medikationen an der Wunde beenden. Topische Arzneimittel (wie z. B. Silber- oder Iodverbindungen) können mit NexoBrid® in Wechselwirkung treten.
- c. Wunde gründlich mit Kochsalzlösung, Seife oder antibakterieller Lösung (nach Ermessen des Arztes, keine Silber- oder Iodverbindungen) reinigen. Blasen (oberflächliche

Hornschichten) sind mittels gängiger Verfahren wie Reiben mit steriler Gaze, Einweichen in Kochsalzlösung, Reinigung mit dem Schwamm o. ä. zu entfernen.

- d. Mit antibakterieller Lösung (z. B. hypertone Kochsalzlösung oder Chlorhexidin 0,05–0,5 %) getränkte Wundkomresse auf die gereinigten Verbrennungen auflegen und mindestens 2 Stunden dort belassen. Hierfür ist eine Wundkomresse zu wählen, die aus mehreren Schichten steriler, saugfähiger Gaze oder einem vergleichbaren Vliesmaterial besteht. Die sterile Gaze wird mit der antibakteriellen Lösung getränkt und so aufgebracht, dass sie auf der gesamten verbrannten Fläche unmittelbar aufliegt. Die Komresse muss bis zu ihrer Abnahme vor Beginn des Debridements feucht bleiben, um eine Austrocknung und grobe Verunreinigung der Verbrennung zu verhindern. Die mit antibakterieller Lösung getränkte Komresse muss mindestens alle 12 Stunden gewechselt werden, wenn die NexoBrid-Behandlung nicht sofort durchgeführt wird.
- e. Nachdem die Wunde mindestens zwei Stunden eingeweicht wurde, wird die sterile Gaze entfernt. Die Wunde wird erneut untersucht, um sicherzustellen, dass die oberflächliche Hornschicht (Blasen) entfernt wurde. Bei tiefen, verkohlten Feuerverbrennungen kann die Keratinentfernung schwierig sein. Gründliches Wischen mit Gaze oder Reinigungsschwamm kann in solchen Fällen erforderlich sein, um die Hornschicht zu entfernen.

## **2. Wundvorbereitung**

### **2.1. Vorbereitung der NexoBrid-Anwendung**

- a. Mindestens 15 Minuten vor der Applikation von NexoBrid mit einer adäquaten Schmerztherapie wie in [Abschnitt 1a](#) beschrieben beginnen, wie sie bei großen Verbandswechseln üblich ist.
- b. Die Wunde gründlich reinigen und die oberflächliche Hornschicht oder Blasen aus dem Wundbereich entfernen, da Keratin den direkten Kontakt zwischen dem Eschar und NexoBrid und damit die Schorfentfernung durch NexoBrid verhindert.
- c. Alle topisch applizierten Antiseptika entfernen. Reste von antibakteriellen Arzneimitteln können die Wirkung von NexoBrid beeinflussen und seine Wirksamkeit beeinträchtigen.
- d. Den Bereich, von dem der Brandschorf abgelöst werden soll, mit einer haftenden sterilen Paraffinsalbe umgeben („adhäsive Barriere“); dazu die Salbe (mit Hilfe eines Spenders) wenige Zentimeter außerhalb des zu behandelnden Bereichs auftragen; siehe [Abbildung 1](#). Die Paraffin-Schicht darf nicht in Kontakt mit dem zu behandelnden Bereich kommen, da sie sonst den Eschar bedecken und dadurch den direkten Kontakt zwischen NexoBrid und dem Eschar verhindern würde.
- e. Abgeschürfte Hautbereiche mit einer Schicht steriler Fettsalbe vor einer möglichen Reizung durch versehentlichen Kontakt mit NexoBrid schützen.
- f. Die Brandwunde mit steriler isotonischer 0,9-prozentiger Kochsalzlösung (9 mg/ml) besprühen und während der Applikation von NexoBrid feucht halten; siehe [Abbildung 2](#).



**Abbildung 1: Auftragen der adhäsiven Barriere um den zu behandelnden Bereich**



**Abbildung 2: Aufspritzen von steriler isotonischer Kochsalzlösung**

## **2.2. Vorbereitung von NexoBrid**

- a. Anhand der Größe der zu behandelnden Wundfläche des Patienten feststellen, welche Menge NexoBrid bei der Behandlung zu verwenden ist.
- b. NexoBrid-Pulver und -Gel sind in zwei Größen erhältlich: 2 g NexoBrid-Pulver plus 20 g Gel für Brandwundflächen bis 100 cm<sup>2</sup> und 5 g NexoBrid-Pulver plus 50 g Gel für Wundflächen bis 250 cm<sup>2</sup>.
- c. Nach Bedarf 2 g oder 5 g steriles NexoBrid-Pulver mit 20 g bzw. 50 g sterilem Gel mischen (Verhältnis 1:10). NexoBrid-Pulver und Gel werden vor Ort am Krankenbett unter Verwendung eines sterilen Spatels gemischt, bis eine homogene, hellbraune Mischung hergestellt ist (siehe [Abbildung 3](#)).



**Abbildung 3: NexoBrid-Pulver und -Gel in homogener Mischung**

### **3. Behandlung mit NexoBrid (Debridement)**

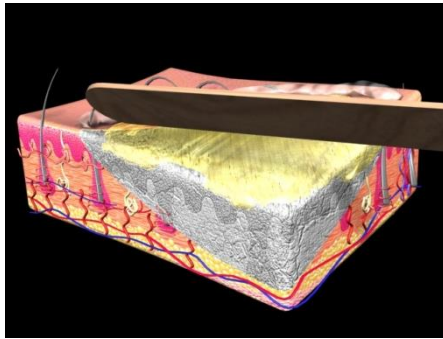
Aufgrund des potenziellen Risikos von Schmerzen, Wundinfektionen und erhöhter Blutungsneigung sind die Patienten während einer Behandlung mit NexoBrid auf die folgenden Anzeichen zu überwachen (s. auch 7.):

- Anstieg der Körpertemperatur.
- Anzeichen lokaler oder systemischer entzündlicher oder infektiöser Prozesse.
- Störungen, die durch die analgetische Prämedikation (z. B. Magendilatation, Übelkeit und Risiko von plötzlichem Erbrechen, Obstipation) oder Antibiotikaprophylaxe (z. B. Diarrhö) ausgelöst oder verstärkt werden könnten.
- Anzeichen einer lokalen oder systemischen allergischen Reaktion.
- Potenzielle Auswirkungen auf die Hämostase.

NexoBrid darf nicht auf mehr als 15 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA) aufgetragen werden.

#### **Debridement-Phase der Behandlung – Schritt-für-Schritt-Beschreibung:**

- a. NexoBrid muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Anmischen in einer Schicht von 1,5 bis 3 Millimetern Dicke auf die befeuchtete Verbrennungswunde aufgetragen werden ([Abbildung 4](#)). Das NexoBrid-Gel ist so aufzutragen, dass es die gesamte Wundfläche bedeckt und den gesamten Bereich der mit steriler Paraffinsalbe gezogenen adhäsiven Barriere ausfüllt ([Abbildung 5](#)).



**Abbildung 4: Aufbringen von NexoBrid auf den Behandlungsbereich**



**Abbildung 5: Mit NexoBrid bedeckter Bereich**

- b. Wunde mit einem sterilen okklusiven Folienverband abdecken ([Abbildung 6](#)), der an der Salbe anhaftet, mit der die adhäsive Barriere gezogen wurde ([Abbildung 7](#)). Das NexoBrid-Gel muss den gesamten Okklusivverband ausfüllen. Besonders ist darauf zu achten, dass keine Luft unter dem Okklusivverband verbleibt. Durch leichtes Andrücken des Okklusivverbands an den Kontaktstellen mit der adhäsiven Barriere wird sichergestellt, dass der okklusive Folienverband und die sterile Paraffinsalbe aneinander haften und dass NexoBrid vollständig im behandelten Bereich verbleibt.



**Abbildung 6: Behandelter Bereich**





**Abbildung 7: Abdeckung mit einem sterilen okklusiven Folienverband**

- c. Auf die mit dem Folienverband abgedeckte Wunde einen lockeren, dicken, bauschigen Verband auflegen und diesen durch eine Binde fixieren ([Abbildung 8](#)).



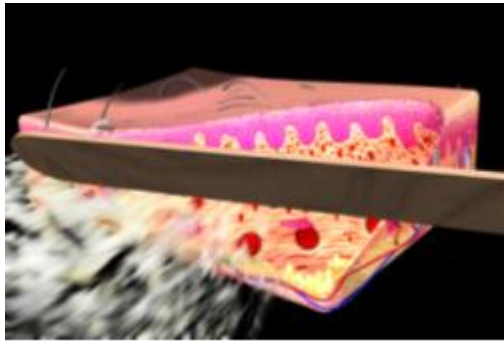
**Abbildung 8: Fixierender äußerer Verband**

- d. Den Verband 4 Stunden auf der Wunde belassen.  
e. Nicht aufgebrauchtes NexoBrid-Gel verwerfen.

#### **4. Nach dem Debridement**

##### **4.1. Entfernung des NexoBrid-Verbands**

- a. Angemessene präventive Analgesie verabreichen (siehe [Abschnitt 1.a](#)).
- b. Nach 4-stündigem Einwirken von NexoBrid den Okklusivverband mit aseptischer Technik abnehmen.
- c. Mit einem sterilen stumpfen Instrument (z. B. einem Zungenspatel) die Paraffinsalbe (adhäsive Barriere) entfernen.



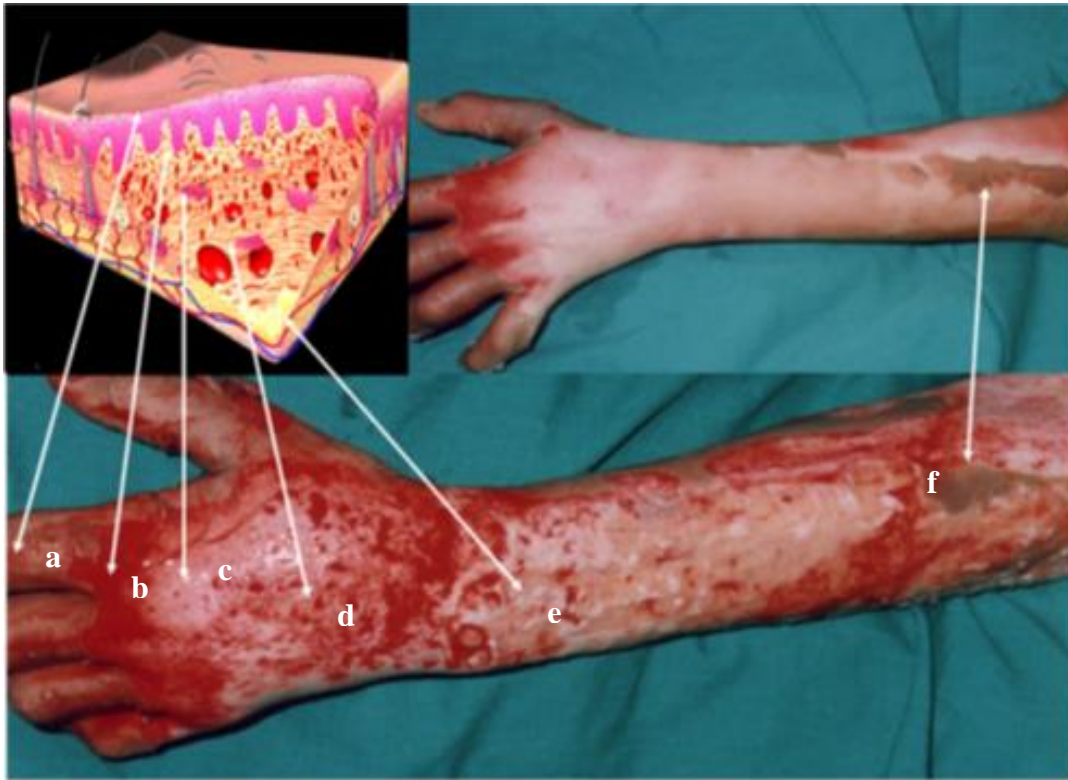
**Abbildung 9: Entfernung von gelöstem Eschar**

- d. Der aufgelöste Verbrennungsschorf muss von der Wunde entfernt werden. Mit einem sterilen stumpfen Instrument abwischen, wie in [Abbildung 9](#) dargestellt.
- e. Danach die Wunde gründlich auswischen, zuerst mit einem großen Stück trockener steriler Gaze oder einem Tuch, anschließend mit steriler Gaze oder einem Tuch, die/das in steriler isotonischer 0,9-prozentiger Kochsalzlösung (9 mg/ml) getränkt ist. Den behandelten Bereich so lange abreiben, bis eine rosafarbene Oberfläche mit punktförmigen Blutungen oder weißliches Gewebe zu sehen ist. Eventuell noch vorhandener anhaftender, nicht aufgelöster Eschar lässt sich durch das Reiben nicht entfernen.
- f. Eine mit antibakterieller Lösung (z. B. Chlorhexidin 0,05–0,5 %) getränkte Wundkomresse auf den behandelten Bereich auflegen und weitere 2 Stunden dort belassen.

#### **4.2. Wundbeurteilung**

Nach 2-stündigem Einweichen der Wunde mit antibakterieller Lösung (siehe Abschnitt 4.1.f) die Komresse mit antibakterieller Lösung abnehmen und die Wunde im Hinblick auf folgende Aspekte beurteilen (wie in [Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.](#) dargestellt):

- Vollständigkeit des Debridements
- % TBSA und Verbrennungstiefe, um über die weitere Wundversorgung zu entscheiden.



**Abbildung 10: Beurteilung des Wundgrunds**

- a. Unverbrannte Haut, nicht durch NexoBrid angegriffen
- b. Oberflächliche Hautverbrennung mit Blutung
- c. Hautverbrennung mittlerer Tiefe mit gut erhaltener dermaler Kollagenmatrix
- d. Tiefe Hautverbrennung mit Kapillarblutungen in größerem Umfang und Abstand und mit sehr dünner Hautmatrix
- e. Sehr tiefe Verbrennung der Haut in voller Dicke
- f. Nicht gelöster Schorf, geschützt durch eine vor der NexoBrid-Anwendung nicht entfernte Blase

## **5. Erneutes Debridement**

NexoBrid ist für eine Dauer von 4 Stunden auf der Brandwunde zu belassen. Eine zweite sowie weitere darauf folgende Anwendungen werden nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von NexoBrid in Bereichen vor, in denen nach einer ersten Anwendung noch ungelöster Eschar verbleibt.

## **6. Wundversorgung nach dem Debridement**

- Den behandelten Bereich sofort nach abgeschlossenem Debridement mit vorübergehendem oder permanentem Hautersatz oder mit einem Verband abdecken, um Austrocknung und/oder Bildung von Pseudoschorf („Pseudoeschar“) und/oder Infektionen zu vermeiden.

- Vor der Abdeckung durch einen permanenten (z.B. autologes Hauttransplantat) oder provisorischen (z.B. Allotransplantat) Hautersatz ist ein getränkter „*Wet-to-Dry*“-Verband auf die enzymatisch debridierte Wundfläche aufzulegen, um verbleibenden gelösten Eschar zu entfernen.
- Vor dem Aufbringen des Transplantats oder der primären Wundauflage den debridierten Wundgrund säubern und auffrischen, z. B. durch Bürsten oder Abschaben, um das Anhaften zu fördern.

In Studien zu NexoBrid wurden Wunden mit sichtbaren, reichhaltigen Dermisresten einer Spontanepithelisierung unter geeigneter Wundauflage überlassen. In mehreren Fällen traten Heilungsverzögerungen auf und es wurden später autologe Hauttransplantationen erforderlich, was insgesamt Verzögerungen beim Wundverschluss bedeutete. Verzögerter Wundverschluss kann mit einem erhöhten Risiko für wundassoziierte Komplikationen einhergehen (z. B. Transplantatversagen, Infektionen).

Deshalb sind Wunden mit Bereichen tiefer oder drittgradiger („*full thickness*“) Verbrennung **so früh wie möglich nach dem NexoBrid-Debridement** mit einem autologen Hauttransplantat zu versorgen. Auch bei Wunden vom Grad IIb („*deep partial thickness*“) ist **gründlich zu erwägen, diese bald nach dem NexoBrid-Debridement mit einer permanenten Hautdeckung (z. B. einem autologen Hauttransplantat) zu versorgen.**

#### Vorgehen bei Transplantation:

Den Wundgrund unmittelbar nach dem Debridement mit temporären Wundauflagen (getränkte Kompresse, Allo- oder Xenotransplantat, perforierte biologische Verbandfolie usw.) abdecken und feucht halten, bis die Transplantation erfolgt, um Austrocknung zu verhindern. Fettsalbe wird nicht als Mittel empfohlen, um vor einer Transplantation Austrocknung zu verhindern.

Erst kurz vor der Transplantation, während der Patient sich zur Entnahme des autologen Transplantats unter Allgemeinanästhesie befindet, die temporären Wundauflagen entfernen, dann durch Wischen und Schaben die rohe Fläche des debridierten Wundgrunds von Fibrinablagerungen befreien, die verschlossenen Blutgefäße öffnen und so die Voraussetzungen für das Anwachsen des Transplantats schaffen.

Wie bei jeder Autotransplantation ist das Transplantat auf eine saubere und vitale Fläche aufzulegen, durch Fixierung vor Dislokation und Scherkräften zu schützen und mit einer ersten Schicht Paraffin-Gaze sowie darüber einer dicken Schicht saugfähiger Wundkompressen abzudecken. Eine Unterdruckauflage kann für einige Tage auf das Transplantat aufgelegt werden, um das Anwachsen des Transplantats zu fördern. Die Versorgung nach der

Transplantation erfolgt nach dem geltenden Therapiestandard und in Kombination mit einer Modulation der Narbenbildung (Silikonoberflächen- und Kompressionsbekleidung).

Fälle, in denen Bluttransfusionen erforderlich wurden, kamen sowohl unter NexoBrid als auch unter Standardtherapie vor; über alle Behandlungsgruppen hinweg waren 91,2 % der Bluttransfusionen in der Studie MW2004-11-02 klar assoziiert mit und erfolgten im Umfeld von chirurgischen Eingriffen, die in der Literatur als unmittelbar mit Blutverlust verbunden anerkannt sind [1,2].

Eine zu einem späteren Zeitpunkt der Behandlung eingeleitete chirurgische Maßnahme zur Vorbereitung des Wundgrundes vor dem Wundverschluss (z.B. durch autologe Transplantate) kann möglicherweise mit größerem Blutverlust assoziiert sein [3,4]; dies sollte durch den Arzt bei der Auswahl der Strategie für den Wundverschluss von mit NexoBrid debridierten Wunden berücksichtigt werden.

## 7. Maßnahmen zur Minimierung bekannter und potenzieller Risiken

Der behandelnde Arzt muss sich der nachstehend aufgeführten Risiken (vor, während und nach der Behandlung mit NexoBrid) bewusst sein. Entsprechende Maßnahmen zur Beherrschung und Minimierung dieser Risiken sind ebenfalls nachstehend aufgeführt. Aufgrund des Risikos von Schmerzen, Fieber, Wundinfektionen, erhöhter Blutungsneigung und allergischen Reaktionen sind die Patienten **während und nach** einer Behandlung mit NexoBrid neben der routinemäßigen Überwachung von Verbrennungspatienten (z. B. Vitalzeichen, Volumen-/Flüssigkeits-/Elektrolytstatus, großes Blutbild, Albumin-Serumkonzentration und Leberwerte) auf die folgenden Anzeichen zu überwachen:

- Anstieg der Körpertemperatur.
- Anzeichen lokaler oder systemischer entzündlicher oder infektiöser Prozesse.
- Störungen, die durch die analgetische Prämedikation (z. B. Magendilatation, Übelkeit und Risiko von plötzlichem Erbrechen, Obstipation) oder Antibiotikaprophylaxe (z. B. Diarrhö) ausgelöst oder verstärkt werden könnten.
- Anzeichen einer lokalen oder systemischen allergischen Reaktion.
- Potenzielle Auswirkungen auf die Hämostase.

Wichtige bekannte Risiken	Erforderliche Risikominimierungsmaßnahmen bei Anwendung von NexoBrid
Schmerzen	<p>Anwendung eines adäquaten präventiven Schmerzmanagements (Analgesie/Sedierung), wie sie bei einem routinemäßigen großen Verbandswechsel bei Verbrennungen gemäß dem geltenden Therapiestandard empfohlen ist. Die Schmerztherapie ist mindestens 15 Minuten vor Anwendung von NexoBrid einzuleiten.</p> <p>Ein Beispiel für eine solche Analgesie/Sedierung ist eine angepasste Kombination aus Fentanyl, Midazolam und Ketamin oder Morphin oder ähnliche Analgesieprotokolle, wie sie üblicherweise in Verbrennungszentren angewandt werden und die als Bolus und als Tropf intravenös gegeben werden können.</p> <p>Eine Epiduralanästhesie oder -analgesie ist bei Versorgung der unteren Körperregionen eine weitere Option, nach Ermessen des behandelnden Arztes.</p> <p><b>Achtung:</b> Schmerzlindernde topische Arzneimittel (wie Gels, Cremes, Salben, Flüssigkeiten usw.) auf Verbrennungen können in eng begrenztem Umfang angewendet werden, jedoch ist hierbei besondere Vorsicht geboten, da ihre systemische Resorption durch großflächige Verbrennungswunden gefährliche Folgen haben und Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann.</p>
Fieber	Mit antibakterieller Lösung (z. B. hypertone Kochsalzlösung oder Chlorhexidin 0,05–0,5 %) getränkte Wundauflage vor und nach der

Wichtige bekannte Risiken	Erforderliche Risikominimierungsmaßnahmen bei Anwendung von NexoBrid
	Anwendung von NexoBrid je 2 Stunden auflegen, um die Häufigkeit des Auftretens von Fieber zu senken.
Wundinfektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardverfahren der topischen Versorgung zur Prävention der bakteriellen Kontamination und Infiltration der Wunde anwenden, z. B. mit antibakterieller/antimikrobieller Lösung getränkte Wundauflagen.</li> <li>• NexoBrid nicht auf hochgradig kontaminiertem Eschar anwenden.</li> <li>• Die Reinigung und das Einweichen der Wunde vor der Anwendung von NexoBrid sind erforderlich, um die Wunde zu schützen, indem der Austrocknung und der Kontamination durch Mikroorganismen vorgebeugt wird; die Versorgung der Brandwunde beginnt zunächst mit einer allgemeinen, standardmäßigen Reinigung, bei der alle groben Verunreinigungen, Ruß und Blasen entfernt werden.</li> <li>• Mit antibakterieller Lösung (z. B. hypertone Kochsalzlösung oder Chlorhexidin 0,05–0,5 %) getränkte Wundkomresse auf die Wunde auflegen und mindestens 2 Stunden dort belassen. Die Komresse muss bis zur Abnahme vor Beginn des Debridements feucht gehalten werden, um Austrocknung und grobe Verunreinigung der Verbrennung zu verhindern.</li> <li>• Nachdem die Wunde mindestens zwei Stunden eingeweicht wurde, wird die sterile Gaze entfernt. Die Wunde wird erneut untersucht, um sicherzustellen, dass die oberflächliche Hornschicht (Blasen) entfernt wurde. Bei tiefen, verkohlten Feuerverbrennungen kann die Keratinentfernung schwierig sein. Gründliches Wischen mit Gaze oder Reinigungsschwamm kann in solchen Fällen erforderlich sein, um die Hornschicht zu entfernen.</li> <li>• Die getränkte Komresse muss mindestens alle 12 Stunden gewechselt werden.</li> </ul>
Verzögerung des vollständigen Wundverschlusses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wunden mit Bereichen tiefer und drittgradiger („<i>full thickness</i>“) Verbrennung sind so früh wie möglich nach dem NexoBrid-Debridement mit einem autologen Hauttransplantat zu versorgen.</li> <li>• Auch bei Wunden vom Grad IIb („<i>deep partial thickness</i>“) ist gründlich zu erwägen, diese bald nach dem NexoBrid-Debridement mit einer permanenten Hautdeckung (z. B. einem autologen Hauttransplantat) zu versorgen.</li> </ul>

Wichtige potenzielle Risiken	Erforderliche Risikominimierungsmaßnahmen bei Anwendung von NexoBrid
Erhöhte Blutungsneigung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach oraler Verabreichung von Bromelain wurden als mögliche Wirkungen eine Verringerung der Thrombozytenaggregation sowie eine mäßige Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit beschrieben. <i>In-vitro</i>-Daten und Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen weisen darauf hin, dass Bromelain darüber hinaus die Fibrinolyse fördern kann.</li> <li>• Die Patienten sind auf mögliche Anzeichen einer Gerinnungsstörung zu überwachen. Falls ein klinisch bedeutsamer Effekt beobachtet wurde, ist abzusichern, dass dieser abgeklungen ist, bevor NexoBrid erneut an weiteren Verbrennungswunden des Patienten angewendet wird.</li> <li>• Bei Patienten mit Gerinnungsstörung, niedriger Thrombozytenzahl oder erhöhtem Blutungsrisiko anderer Ursache, z. B. aufgrund eines peptischen Ulkus oder einer Sepsis, ist NexoBrid nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden.</li> <li>• Die Patienten sind auf mögliche Anzeichen einer Gerinnungsstörung zu überwachen.</li> <li>• Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die Blutgerinnung beeinflussen können, sind besondere Vorsicht und Monitoring angezeigt.</li> </ul>
Starke Reizung	Um eine mögliche Reizung abgeschürfter Hautbereiche in der Umgebung der Brandwunde durch versehentlichen Kontakt mit NexoBrid zu vermeiden, kann der behandelnde Arzt zum Schutz eine Schicht steriler Fettsalbe auf diese Areale auftragen („adhäsive Barriere“).
Erhöhte Mortalität bei Patienten mit kardiopulmonaler Erkrankung	Bei Patienten mit bestehender kardiopulmonaler oder chronischer oder akuter pulmonaler Erkrankung oder Verletzung (z. B. Rauchgasvergiftung) ist NexoBrid nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden.
Allergische Reaktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anwendung von NexoBrid ist kontraindiziert bei Verdacht auf oder bestehender Überempfindlichkeit gegenüber Bromelain, Ananas oder einem der sonstigen Bestandteile von NexoBrid-Pulver oder dem Trägergel.*</li> <li>• Bei Hautkontakt ist NexoBrid mit Wasser abzuwaschen, um das Risiko einer Hautsensibilisierung zu verringern.</li> <li>• Bei erneuter Exposition eines Patienten gegenüber einem bromelainhaltigen Präparat zu einem späteren Zeitpunkt ist das Sensibilisierungspotenzial von NexoBrid (aufgrund seiner Eigenschaft als proteinhaltiges Produkt) zu beachten.</li> <li>• Neben der routinemäßigen Überwachung von Verbrennungspatienten (z. B. Vitalzeichen, Volumen-/Flüssigkeits-/ Elektrolytstatus, großes Blutbild, Albumin-Serumkonzentration und Leberwerte) müssen mit NexoBrid</li> </ul>



Wichtige potenzielle Risiken	Erforderliche Risikominimierungsmaßnahmen bei Anwendung von NexoBrid
	<p>behandelte Patienten auf Anzeichen lokaler und systemischer allergischer Reaktionen überwacht werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden Fälle von Sensibilisierung infolge von Bromelain-Exposition am Arbeitsplatz beobachtet. Die Sensibilisierung wurde möglicherweise durch Inhalation von Bromelain-Pulver verursacht. Mögliche allergische Reaktionen auf Bromelain umfassen anaphylaktische Reaktionen und andere Reaktionen vom Soforttyp, die sich als Bronchospasmus, Angioödem, Urtikaria und Schleimhaut- bzw. gastrointestinale Reaktionen manifestieren können. Dies ist beim Vermischen des NexoBrid-Pulvers mit dem Trägergel zu beachten. Das NexoBrid-Pulver mit dem Konzentrat proteolytischer Enzyme angereichert aus Bromelain liegt in Form eines sterilen lyophilisierten Kuchens vor, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Exposition durch Inhalation verringert wird. Versehentlicher Kontakt von NexoBrid mit den Augen ist zu vermeiden. Sollte NexoBrid in die Augen gelangen, sind die betroffenen Augen mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser zu spülen. Bei Hautkontakt ist NexoBrid mit Wasser abzuwaschen.</li> </ul>
<p>Zulassungsüberschreitende Anwendung bei Verbrennungen im Gesicht, im Damm- (Perineal-) oder Genitalbereich; einmalige Anwendung von Debrase/NexoBrid bei Wunden von &gt;15 % TBSA in einer Sitzung; mehrmalige Anwendung</p>	<p>Aussagen hierzu sind der Fachinformation des Präparats zu entnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): „Die mit NexoBrid behandelte Wundfläche darf insgesamt nicht mehr als 15 % der Gesamtkörperoberfläche (TBSA) betragen ... NexoBrid soll nicht auf mehr als 15 % der TBSA aufgetragen werden ... Eine zweite und nachfolgende Applikationen werden nicht empfohlen.“</li> <li>▪ Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): „<u>Brandwunden, für die nur begrenzte oder keine Erfahrung vorliegt:</u>  Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von NexoBrid bei ... Verbrennungen im Bereich des Perineums und der Genitalien ...  Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von NexoBrid bei Verbrennungen im Gesicht vor.“</li> </ul>

\*In der Literatur wurde eine Kreuzsensibilisierung zwischen Bromelain und Papain sowie Latex-Proteinen, Bienengift und Olivenbaumpollen beschrieben.

## Literatur

- 1 Mzezewa, S., et al., *A prospective double blind randomized study comparing the need for blood transfusion with terlipressin or a placebo during early excision and grafting of burns.* Burns, 2004. 30(3): S. 236–40

2. Luo, G., et al., *Blood loss during extensive escharectomy and auto-microskin grafting in adult male major burn patients*. *Burns*, 2011. 37(5): S. 790–93
3. Kagan et. al., *American burn association white paper. Surgical Management of the Burn Wound and Use of Skin Substitutes*. American Burn Association, 2009
4. Desai, M.H., et al., *Early burn wound excision significantly reduces blood loss*. *Ann Surg*, 1990. 211(6): S. 753–9; Diskussion 759–62