



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 50 – Ausgabe 3

Dezember 2023

EDITORIAL

„Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie Ihre Ärztin oder Ihren Arzt...“ 133

DAS AKTUELLE THEMA

Klimabewusste Verordnung von inhalativen Arzneimitteln 134

Ein kurzer Einblick in die Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 –
Abschnitt Diagnostik 139

THERAPIE AKTUELL

Arterielle Hypertonie richtig behandeln 143

Behandlung von Schmerzen bei peripherer diabetischer Polyneuropathie 154

Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen 156

ÜBERSICHTSARBEITEN

Akute Schädigungen der Leber durch Arzneimittel, pflanzliche Heil- und
Nahrungsergänzungsmittel 159

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Vitamin-D3-Überdosierung nach Anwendung exzessiver Dosen im Rahmen
des Coimbra-Protokolls 169

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Neues zu Terbutalin 170

FALLBERICHTE

Guillain-Barré-Syndrom nach Impfungen 172

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem ersten Halbjahr 2023 175

KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ	
Nebenwirkungen aktuell: Agranulozytose unter Metamizol: sehr selten, aber lebensgefährlich	180
NEUE ARZNEIMITTEL	
Semaglutid (Wegovy®) – neue Indikation	182
Dapagliflozin (Forxiga®) – frühe Nutzenbewertung	189
BEKANNTGABEN DÄB	
„UAW-News International“: Anwendungsbeschränkung von Fluorchinolonen	193
WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL	
OTC-Arzneimittel: Verschreibungspflichtige Packungsgrößen können wirtschaftlich sein	196
IN EIGENER SACHE	
Erratum Heft 2/2023	199
Nachruf Dr. med. Gisela Schott, MPH	201

„Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie Ihre Ärztin oder Ihren Arzt...“

Zu den vornehmsten Aufgaben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) seit ihrer Gründung im Jahre 1911 gehört es, die Angehörigen der Gesundheitsberufe in Deutschland vor Risiken und Gefahren von Arzneimitteln zu warnen, selbst wenn diese bestimmungsgemäß eingesetzt wurden. Die aktuelle Ausgabe der „Arzneiverordnungen für die Praxis (AVP)“, dem wichtigsten Publikationsorgan der AkdÄ, folgt dieser Tradition: In drei Artikeln werden bekannte, aber in der Ärzteschaft eher unterschätzte Arzneimittelrisiken behandelt.

Da ist das schon oft adressierte Agranulozytose-Risiko, das von dem ansonsten sehr gut verträglichen Pyrazolon-Analgetikum/-Antipyretikum Metamizol ausgeht. Solche vermeidbaren Zwischenfälle, die von den Betroffenen glücklicherweise überlebt wurden, finden sich in dem Beitrag „[Nebenwirkungen aktuell](#)“ dieser AVP-Ausgabe.

Ein [Hauptartikel](#) dieses Heftes beschreibt die Informationen zur Lebertoxizität einer Vielzahl chemisch definierter Arzneimittel, aber auch zur hepatischen Problematik pflanzlicher Heilmittel und von Heil- und Nahrungsergänzungsmitteln.

Der dritte Beitrag bietet eine Übersicht über die [Risikoinformationen](#) der AkdÄ aus dem ersten Halbjahr 2023, die per sogenannter Drug Safety Mail (DSM) an über 22.000 Personen (Abonnenten des kostenfreien AkdÄ-Newsletters) versendet werden konnten.

Selbstverständlich befasst sich die AkdÄ als ärztliche Einrichtung nicht nur mit negativen Aspekten von Arzneimitteln im Sinne von Nebenwirkungen. Sie beteiligt sich vielmehr aktiv an der wissenschaftlichen Bewertung und Einordnung neuer Therapieprinzipien. So ist der umfassende Artikel „[Neue Arzneimittel – Semaglutid](#)“ zu werten, der versucht, den therapeutischen Stellenwert der aktuellen Studiendaten zu dieser Substanz fair, aber kritisch einzuordnen.

Wie wichtig unabhängige, transparente und evidenzbasierte Arzneimittelinformation ist, hat sich Anfang Dezember besonders prägnant gezeigt. Ein Schreiben des Medizinischen Behandlungsverbands GmbH (MBV) mit offenkundig falschen Behauptungen und Hinweisen zu vermeintlichen Haftungsrisiken für Ärztinnen und Ärzte wegen DNA-Verunreinigungen in mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffen trug unerlaubterweise das Rote-Hand-Brief-Zeichen (1). Dieses Zeichen ist in Deutschland ausschließlich behördlich geprüfter und autorisierter Kommunikation zu Arzneimittelrisiken für Angehörige der Gesundheitsberufe vorbehalten. Im Schreiben des MBV hatte das Rote-Hand-Brief-Symbol vermutlich das perfide Ziel zu desinformieren und zu verunsichern. Daher auch an dieser Stelle: Das Schreiben ebenso wie die dort abgeleiteten Schlussfolgerungen sind falsch. Liebe Kolleginnen und Kollegen, folgen Sie bitte nicht dem falschen Aufruf! Der rechtlichen Aufarbeitung wird sich der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) annehmen, der über die Markenrechte für das Rote-Hand-Brief-Zeichen verfügt.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Mühlbauer, B.

Die AkdÄ-Newsletter können Sie abonnieren unter:
<https://www.akdae.de/service/newsletter>.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Information des Paul-Ehrlich-Instituts: Aktuelle Falschmeldung in der Aufmachung eines Rote-Hand-Briefs im Umlauf. Drug Safety Mail 2023-59. Berlin; 6.12.2023. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2023-59>.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen
muehlbauer@pharmakologie-bremen.de

Klimabewusste Verordnung von inhalativen Arzneimitteln

Hintergrund

Der Klimawandel ist laut Weltgesundheitsorganisation die größte Gesundheitsbedrohung der Menschheit und seine Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden der Bevölkerung sind auch in Deutschland deutlich spürbar und werden zunehmen (1). Mit dem Thema Klimawandel müsse man sich gemeinsam befassen, und um die Dringlichkeit zu betonen, solle die Weltgesundheitsorganisation einen globalen Gesundheitsnotfall ausrufen. Dies ist die zentrale Aussage eines im Oktober 2023 gemeinsam in über 200 medizinischen Fachzeitschriften veröffentlichten Leitartikels (2).

In einer gemeinsamen Erklärung des Bundesministeriums für Gesundheit, der Spitzenorganisationen im Gesundheitswesen sowie der Länder und kommunalen Spitzenverbände, dem sogenannten „Klimapakt Gesundheit“, wurde betont, dass Klimaschutz zugleich Gesundheitsschutz darstelle und sich viele Maßnahmen des Klimaschutzes unmittelbar positiv auf die Gesundheit der Bürgerinnen und Bürger auswirken würden (1). Lebensweltbezogene Aktivitäten zur Gesundheitsförderung und Prävention tragen dazu bei, den mit dem Klimawandel einhergehenden gesundheitlichen Risiken frühzeitig entgegenzuwirken.

Das Gesundheitswesen kann einerseits dazu beitragen, die gesundheitlichen Folgen der Klimakrise abzuschwächen, trägt aber gleichzeitig erheblich zum Klimawandel bei (1). Bereits der 125. Deutsche Ärztetag 2021 hatte sich dafür ausgesprochen, dass das deutsche Gesundheitswesen bis 2030 klimaneutral werden solle (3). An alle Entscheidungsträger im Gesundheitswesen wurde appelliert, dieses Ziel „zielstrebig, konsequent und zeitnah in Angriff zu nehmen“. Insbesondere die Verringerung der CO₂-Emissionen der Krankenhäuser und Arztpraxen sei ein wesentlicher Faktor für das Erreichen des Ziels der Klimaneutralität des Gesundheitswesens.

In Deutschland ist das Gesundheitswesen für ungefähr 5 % der gesamten CO₂-Emissionen verantwortlich (4). Diese Emissionen werden neben der Bereitstellung von Energie, Wärme und dem Transport zu einem großen Teil auch durch Arzneimittel verursacht. Im ambulanten Bereich sind diese Verordnungen etwa für die Hälfte der Emissionen verantwortlich. Im Gegensatz zu den meisten Wirkstoffen ist für die Gruppe der inhalativen Arzneimittel ebenso wie für Narkosegase eine detaillierte Analyse ihres Impacts auf die CO₂-Bilanz möglich. Die Bedeutung dieser Arzneimittel sowie die Konsequenzen für die Verordnung und den Einsatz sollen im Folgenden dargestellt werden.

Chronische Atemwegserkrankungen und zu ihrer Behandlung eingesetzte Darreichungsformen

Insbesondere chronische Erkrankungen der Atemwege wie Asthma bronchiale werden durch den Klimawandel und dessen Ursachen begünstigt (5–7). Bereits heute gehören sie zu den häufigen Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz (8, 9). Zu ihrer Therapie werden unterschiedliche Arten von inhalativen Arzneimitteln eingesetzt, die in unterschiedlicher Ausprägung zum Klimawandel beitragen.

Bei den inhalativen Arzneimitteln wird im Wesentlichen zwischen Dosieraerosolen und Pulverinhalatoren unterschieden. Pulverinhalatoren (= dry powder inhaler, DPI) enthalten den Wirkstoff in Pulverform. Die Freisetzung und Verteilung des Wirkstoffs erfolgen durch

Dörks, M.

Schmiemann, G.

Literatur

- 1 Bundesministerium für Gesundheit. Klimapakt Gesundheit: Gemeinsam für Klimaanpassung und Klimaschutz im Gesundheitswesen eintreten. Berlin; Dezember 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/Gesundheit/Erklaerung_Klimapakt_Gesundheit_A4_barrierefrei.pdf.
- 2 Abbasi K, Ali P, Barbour V, Benfield T, Bibbins-Domingo K, Hancocks S et al. Time to treat the climate and nature crisis as one indivisible global health emergency. *BMJ* 2023; 383:2355. doi: 10.1136/bmj.p2355.
- 3 Bundesärztekammer. Ärztetag für Klimaneutralität des Gesundheitswesens bis 2030. Berlin; 2.11.2021. Verfügbar unter: <https://www.bundesaeztekammer.de/presse/aktuelles/detail/aerztetag-fuer-klimaneutralitaet-des-gesundheitswesens-bis-2030>.
- 4 Karliner J, Slotterback S, Boyd R, Ashby B, Steele K. Health care's climate footprint. September 2019. Available from: https://noharm-global.org/sites/default/files/documents-files/5961/HealthCaresClimateFootprint_092319.pdf.
- 5 D'Amato G, Vitale C, Martino A de, Viegi G, Lanza M, Molino A et al. Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution. *Multidiscip Respir Med* 2015; 10:39. doi: 10.1186/s40248-015-0036-x.
- 6 Bonomo S, Marchetti P, Fasola S, Vesentini R, Marcon A, Ferrante G et al. Asthma incidence can be influenced by climate change in Italy: findings from the GEIRD study-a climatological and epidemiological assessment. *Sci Rep* 2023; 13(1):19047. doi: 10.1038/s41598-023-46423-2.
- 7 Patz JA, Frumkin H, Holloway T, Vimont DJ, Haines A. Climate change: challenges and opportunities for global health. *JAMA* 2014; 312(15):1565–80. doi: 10.1001/jama.2014.13186.
- 8 Song P, Adeloje D, Salim H, Dos Santos JP, Campbell H, Sheikh A et al. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J Glob Health* 2022; 12:4052. doi: 10.7189/jogh.12.04052.
- 9 Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-month prevalence of asthma among adults in Germany. *J Health Monit* 2017; 2(3):34–42. doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-064.

den Atemzug der Patientin oder des Patienten. Dabei ist ein ausreichend kräftiger Atemzug erforderlich, um eine wirksame Therapie zu gewährleisten. Im Gegensatz dazu nutzen Dosieraerosole (DA) ein Treibmittel, um den Wirkstoff in tiefe Lungenabschnitte zu transportieren. Die vormals eingesetzten Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) wurden aufgrund ihrer Auswirkungen auf die Ozonschicht als Treibmittel weitestgehend verboten und seit dem Jahr 1989 durch Hydrofluoroalkane (Flurane) als Treibmittel ersetzt. Diese schädigen zwar die Ozonschicht nicht direkt, stellen aber ihrerseits starke Treibhausgase dar. Dadurch haben DA im Vergleich zu DPI ein vielfach höheres Schädigungspotenzial für die Atmosphäre (global warming potential, GWP). Während CO₂ ein GWP von 1 hat, hat das in den meisten DA verwendete Norfluran (HFA 134a) ein GWP von 1530, das ebenfalls eingesetzte Apropylfluran (HFA-227ea) ein GWP von 3600 (10). In einem Positionspapier der Canadian Thoracic Society aus dem Oktober 2023 unterstreicht diese, dass DA unter allen inhalativen Darreichungsformen für die größte Emission an Treibhausgasen verantwortlich sind (11). In Großbritannien liegt der Anteil von DA bei 70 % aller abgegebenen inhalativen Arzneiformen, während dieser Anteil in Skandinavien zwischen 10 % und 30 % liegt (12). In Deutschland wurden im Jahr 2020 laut Daten des Zentralinstitutes für die Kassenärztliche Versorgung (ZI) 48 % aller inhalativen Arzneimittel in Form eines DA verordnet. Davon entfielen 46,3 % auf das insbesondere in der akuten Behandlung eingesetzte kurzwirksame Salbutamol (13).

Schädigungspotenzial von Dosieraerosolen

Welche Möglichkeiten gibt es, das hohe Schädigungspotenzial von Dosieraerosolen zu vermindern? Auf der einen Seite könnte die Entwicklung von Treibmitteln mit einem niedrigeren klimaschädigenden Potenzial den Klimaschutz fördern. Entsprechende Wirkstoffe werden aktuell entwickelt – allerdings ist unklar, ob und wann diese in den Handel gelangen (14). Auf der anderen Seite ließe sich gegebenenfalls die Anzahl der verordneten DA reduzieren. Der internationale Vergleich zeigt, dass niedrigere Verordnungsraten von Dosieraerosolen zugunsten von DPI möglich sind. Aus klinischen Gesichtspunkten gibt es, von wenigen Ausnahmen abgesehen, für einen Großteil der Patientinnen und Patienten keinen relevanten Unterschied zwischen DA und DPI. Natürlich muss die individuelle Perspektive und die Kompetenz im Umgang bei einem Wechsel der Darreichungsform berücksichtigt werden. Für Nutzerinnen und Nutzer, die sowohl mit einem DA, aber auch mit einem DPI zurechtkommen würden, empfiehlt es sich somit unter dem Gesichtspunkt des Klimaschutzes ein DPI zu verwenden.

In internationalen Leitlinien wie der „British guideline on the management of asthma“ der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und der British Thoracic Society (BTS) sind derartige Empfehlungen bereits aufgenommen worden (12). Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) veröffentlichte im Jahr 2022 zudem eine an Patientinnen und Patienten gerichtete Entscheidungshilfe für einen potenziellen Wechsel von einem DA zu einem DPI (15). Die relevanten deutschsprachigen Leitlinien (NVL Asthma, NVL COPD, S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)) enthalten hierzu bislang noch keine Handlungsempfehlungen.

10 The Earth's Energy Budget, Climate Feedbacks and Climate Sensitivity. In: Masson-Delmotte V, Hrsg. Climate change 2021: The physical science basis: Working Group I contribution to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge: Cambridge University Press; 2023. S. 923–1054.

11 Gupta S, Couillard S, Digby G, Tse SM, Green S, Acheron R et al. Canadian Thoracic Society Position Statement on Climate Change and Choice of Inhalers for Patients with Respiratory Disease. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine 2023; 7(5): 232–9. doi: 10.1080/24745332.2023.2254283.

12 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. SIGN 158; Juli 2019. Verfügbar unter: <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>.

13 Zentralinstitut kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Verordnungsdaten Inhalativa. 2020. Verfügbar unter: <https://www.zi.de>.

14 Moll D. Klimafreundliche Inhalatoren – eine Übersicht. Deutsche Apotheker Zeitung online. Stuttgart; 4.11.2022. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/11/04/klimafreundliche-inhalatoren-eine-uebersicht>.

15 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma inhalers and climate change: What is this decision aid about? September 2022. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/inhalers-for-asthma-patient-decision-aid-pdf-6727144573>.

Erste Leitlinie mit Fokus Klimaschutz in Deutschland

Im März 2022 wurde die S1-Handlungsempfehlung „Klimabewusste Verordnung von inhalativen Arzneimitteln“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) veröffentlicht (16). Damit ist sie die erste Leitlinie, die explizit die Bedeutung der Verschreibung einer Arzneimittelgruppe in Bezug auf den Klimawandel thematisiert. Derzeit wird das Upgrade auf eine S2K-Leitlinie umgesetzt. Diese Handlungsempfehlung richtet sich nicht nur an Ärztinnen und Ärzte, sondern explizit auch an andere Gesundheitsfachberufe. Die Leitlinie soll konkrete Hilfestellungen bei der Verordnung von inhalativen Arzneimitteln geben, indem sie vorhandene Evidenz zur Entscheidung zwischen DPI und DA zusammenfasst und Aspekte des Klimaschadens durch Treibmittel bei der Auswahl zwischen DPI und DA explizit aufgreift. Im Einklang mit der britischen Leitlinie des SIGN und der BTS wird empfohlen, bei gleicher Wirksamkeit Inhalativa mit einem niedrigen GWP einzusetzen und wenn die Verwendung eines DA angezeigt ist, ein Präparat, welches Norfluran statt Apafluran als Treibmittel beinhaltet, einzusetzen. Eine der Leitlinie angelehnte Implementierungshilfe gibt Informationen über die Verfügbarkeit von Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen in Form eines DPI (<https://bit.ly/3Qs0mhh>).

Für welche Patientinnen und Patienten kommt ein Wechsel infrage?

Im Rahmen eines „shared decision making“ sollte die Auswahl des Inhalativums die Indikation, das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf zu erwartende Wirksamkeit und potenzielle Nebenwirkungen, die Präferenz der Patientin oder des Patienten, die Anwendungstechnik unter Berücksichtigung der Möglichkeiten der Patientin oder des Patienten, die Therapiekosten und den Einfluss des Inhalationssystems auf die Umwelt mit berücksichtigen (11). Zentrales Element der Handlungsempfehlung der DEGAM ist nicht die Auswahl des Wirkstoffes, sondern die Frage, bei welchen Patientinnen und Patienten der Einsatz eines DPI beziehungsweise ein Wechsel von einem DA zu einem DPI möglich und sinnvoll sein kann. Die Handlungsempfehlung formuliert deutlich, dass der Wechsel zu einem DPI nicht für jede Patientin und jeden Patienten infrage kommt. Aufgrund des forcierten Inspirationsmanövers ist eine Anwendung von DPI nicht für alle Altersgruppen möglich. Häufig wird eine Altersgrenze < 5 Jahre genannt (11, 16, 17). Darüber hinaus werden DPI für geriatrische Patientinnen und Patienten sowie für solche mit akuter Exazerbation nicht empfohlen. Die Verwendung eines Spacers ist im Gegensatz zu einem DA mit einem DPI nicht möglich. Um eine adäquate Therapie gewährleisten zu können, muss darüber hinaus sichergestellt sein, dass die Patientin oder der Patient die Handhabung eines DPI beherrscht und eine gute Therapie-Adhärenz sichergestellt ist. Von diesen Faktoren abgesehen ist eine Umstellung auf klimafreundlichere DPI für die meisten Betroffenen sehr gut möglich.

Eine Umstellung auf klimafreundlichere DPI führte in einer randomisierten Studie zu einer substanziellen Verringerung des Treibhausgasausstoßes ohne nachteilige Auswirkungen auf die Asthmakontrolle (18). Die Autoren eines systematischen Reviews berichteten ebenfalls keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen DA und anderen inhalativen Arzneimitteln (19). In einer pulmologischen Praxismgemeinschaft in Dresden konnte der Anteil der DPI innerhalb eines Jahres von 49 % auf 78 % gesteigert werden. Auf Praxisebene führt dies zu einer Einsparung von 35.000–40.000 kg CO₂ (20). Auch auf individueller

16 Schmiemann G, Dörks M. Klimabewusste Verordnung von inhalativen Arzneimitteln. DEGAM; März 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-059_S1_Klimabewusste-Verordnung-von-Inhalativa_2022-06.pdf.

17 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung. 4. Auflage; Version 1; AWMF-Register-Nr.: nvl-002; 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002_S3_Asthma_2020-09.pdf. doi: 10.6101/AZQ/000469.

18 Woodcock A, Rees J, Leather D, Frith L, Lofdahl M, Moore A et al. Change from MDI to DPI in asthma: effects on climate emissions and disease control. *Eur Respir J* 2021; 58(Suppl 65): PA3400.

19 Ram FS, Wright J, Brocklebank D, White JE. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering beta (2) agonists bronchodilators in asthma. *BMJ* 2001; 323(7318):901–5. doi: 10.1136/bmj.323.7318.901.

20 Bickhardt J, Czupalla C, Bader U. Reduktion klimaschädlicher Treibhausgase durch Auswahl der Inhalatoren in der Therapie von Patienten mit Asthma und COPD. *Pneumologie* 2022; 76(5):321–9. doi: 10.1055/a-1771-5292.

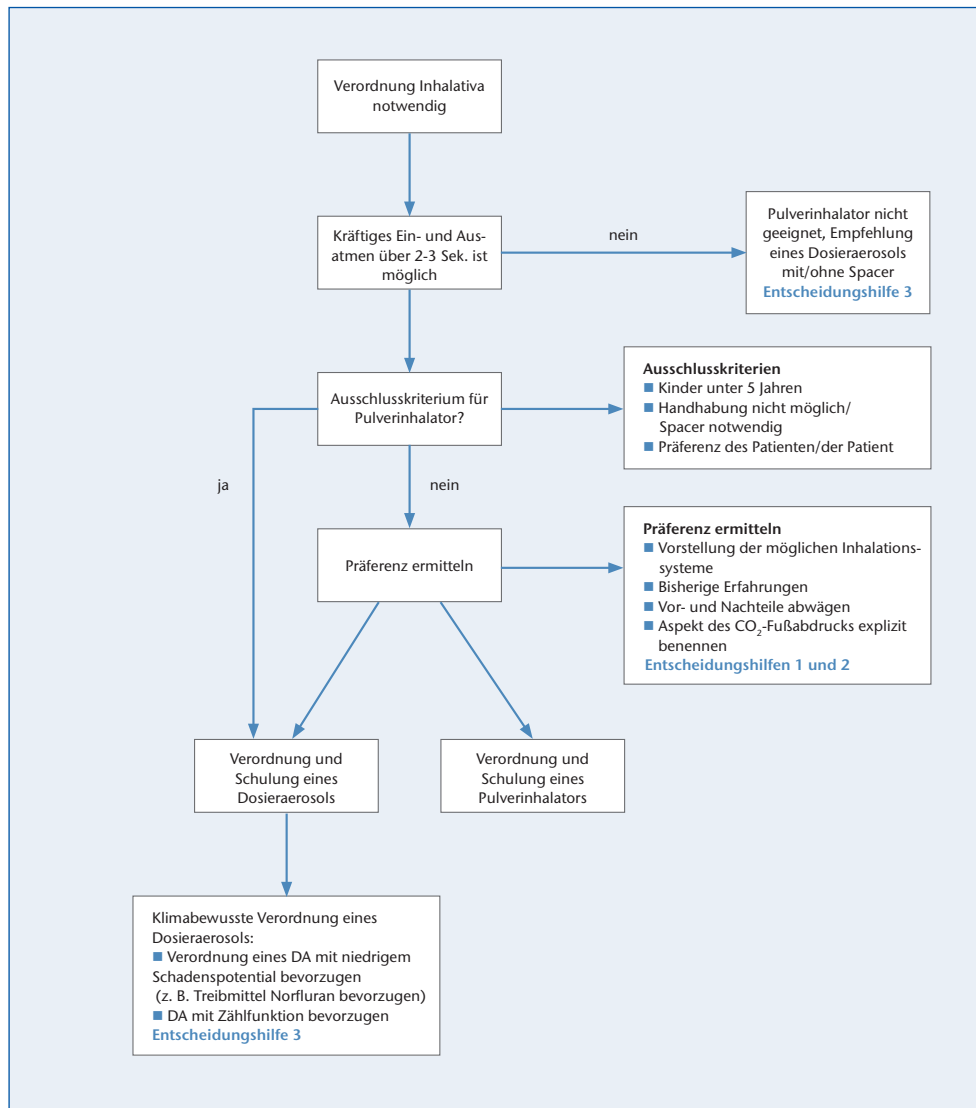


Abbildung 1: Algorithmus zur klimabewussten Verordnung von inhalativen Arzneimitteln (16)

Ebene kann ein DPI gegenüber einem DA Vorteile bieten. So ist beispielsweise eine Synchronisation von Atemzug und Auslösen des Sprühstoßes, was für viele Patientinnen und Patienten eine Herausforderung darstellt, nicht erforderlich. Auch das oftmals integrierte Zählwerk, welches viele DA nicht bieten, informiert die Patientin oder den Patienten über die Anzahl der verbliebenen Dosen (bzw. verbrauchten Dosen). Kommt für Patientinnen und Patienten nach sämtlichen Abwägungen nur ein DA infrage, sollte wenn möglich auf ein Präparat ohne das Treibmittel Apafluran zurückgegriffen werden. Schlussendlich sollten bei der Auswahl der Darreichungsform patientenrelevante Faktoren im Vordergrund stehen, um einen Therapieerfolg und die Patientensicherheit nicht zu gefährden. Im Rahmen des gemeinsamen Aufklärungsgesprächs sollte den Patientinnen und Patienten in diesem Zusammenhang nicht zuletzt aus ethischen Gesichtspunkten auch das Argument des Klimaschutzes nahe gebracht werden (21, 22). Weiterhin ist darauf zu achten, dass nach erfolgter Abwägung und anschließender Verordnung eines DA keinesfalls eine Art von „blaming culture“ entsteht.

21 Coverdale J. Green inhaler prescribing and the ethical obligations of physicians. *J Med Ethics* 2023; 49(2):99. doi: 10.1136/jme-2022-108848.

22 Parker J. Barriers to green inhaler prescribing: ethical issues in environmentally sustainable clinical practice. *J Med Ethics* 2023; 49(2):92–8. doi: 10.1136/jme-2022-108388.

Schnittstelle Praxis – Apotheke

Aufgrund der großen Bedeutung für die Adhärenz ist ein Wechsel auf unterschiedliche Präparate nach der Verordnung zu vermeiden. Gerade im Rahmen von Rabattverträgen kann ein Austausch in der Apotheke erforderlich sein. Dieser sollte jedoch möglichst vermieden werden. Nach Empfehlung der NVL Asthma sollten in diesen Fällen durch die Apothekerin oder den Apotheker pharmazeutische Bedenken geltend gemacht und die bekannten Präparate weiter ausgegeben werden. Alternativ kann bei der Verordnung der Austausch auch durch das Setzen des „Aut-idem-Kreuzes“ vermieden werden. In Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie zu Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln des Gemeinsamen Bundesausschusses ist in Teil A auch ein möglicher Austausch von Darreichungsformen enthalten (23). Inhalative Darreichungsformen sind hier allerdings nicht aufgeführt, damit ist der Austausch eines DPI zugunsten eines DA oder umgekehrt in der Apotheke nicht zulässig.

Fazit

Klimabewusstes Handeln im Gesundheitssektor kann einen entscheidenden Beitrag zur Reduktion von Treibhausgasen, zum Klima- und Umweltschutz und damit zum Schutz der Gesundheit leisten. Bei der Umsetzung von klimabewussten Empfehlungen ist aber auch eindringlich sicherzustellen, dass die zum Zwecke des Klimaschutzes vorgenommenen Anpassungen die Einhaltung der medizinischen Standards zum Wohle der Patientinnen und Patienten nicht beeinträchtigen. Vor diesem Hintergrund gibt die Leitlinie „Klimabewusste Verordnung von Inhalativa“ eine Hilfestellung, um eine Veränderung des Ordnungsverhaltens von inhalativen Arzneimitteln zu ermöglichen und dadurch den CO₂-Fußabdruck des Gesundheitswesens zu reduzieren. Eine Implementierung der neuen Leitlinie in Arztpraxen, beispielsweise in Form von Schulungen, würde zum einen deren Sichtbarkeit erhöhen und zum anderen den praktischen Impact vergrößern.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

23 Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie: Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem). Berlin; 15.8.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-813/AM-RL-VII_Aut-idem_2023-08-15.pdf.

Dr. rer. nat. Michael Dörks, Oldenburg
michael.doerks@uni-oldenburg.de

PD Dr. med. Guido Schmiemann, MPH, Bremen

Ein kurzer Einblick in die Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 – Abschnitt Diagnostik

Die NVL Typ-2-Diabetes (1) hat sich zu einer umfangreichen Leitlinie entwickelt, sodass es nicht mehr möglich ist, alle Teile und Aspekte gleichzeitig zu aktualisieren und zu publizieren. Nachdem im Jahr 2021 die Teile „partizipative Entscheidungsfindung“ und „medikamentöse Therapie“ erschienen sind, wurde am 15. Mai 2023 zusätzlich der Diagnostikteil veröffentlicht.

In diesem Artikel möchten wir Sie kurz mit den wichtigsten Neuerungen vertraut machen.

Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2

Laboruntersuchungen für die Diagnose eines Typ-2-Diabetes sollen durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf einen Typ-2-Diabetes besteht.

Dies sind insbesondere:

- das Auftreten diabetesassoziierter Erkrankungen;
- diabetestypische Symptome;
- auffällige Ergebnisse einer Plasmaglukosemessung, z. B. im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung.

Die Diagnose Diabetes soll auf Grundlage bestätigter Laborwerte gestellt werden (mindestens zwei Werte). Folgende Überlegungen sind dabei zu berücksichtigen:

- Die Bestätigung kann durch eine Wiederholung desselben Parameters, oder die Bestimmung eines der anderen Laborparameter erfolgen (simultane Bestimmung, Nachbestimmung des HbA_{1c}-Wertes aus derselben Blutprobe oder zeitversetzte Bestimmung);
- Die Bestätigung durch wiederholte Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes ist nicht sinnvoll, da ggf. nicht berücksichtigte beeinflussende Faktoren, der wichtigste ist das Alter, erneut zu einem verzerrten Ergebnis führen würden.
- Die Bestätigung durch wiederholte Bestimmung der Gelegenheitsplasmaglukose (GPG) wird nicht empfohlen, da diese nicht standardisierbar und damit nicht standardisiert ist. Ausnahmen sind Gelegenheitsglukosewerte die eindeutig im pathologischen Bereich liegen.

Die Diagnose wird als bestätigt angesehen, wenn zwei Ergebnisse der Laborwerte (NPG + HbA_{1c}, NPG + GPG, 2x NPG, HbA_{1c} + GPG) im pathologischen Bereich liegen. Die GPG ist nur zur Diagnosestellung zu verwenden, wenn das Ergebnis eindeutig im pathologischen Bereich liegt. Ergebnisse von Laborparametern, die in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mittels standardisierter und qualitätsgesicherter Labormethode bestimmt wurden, können zur Diagnose herangezogen werden.

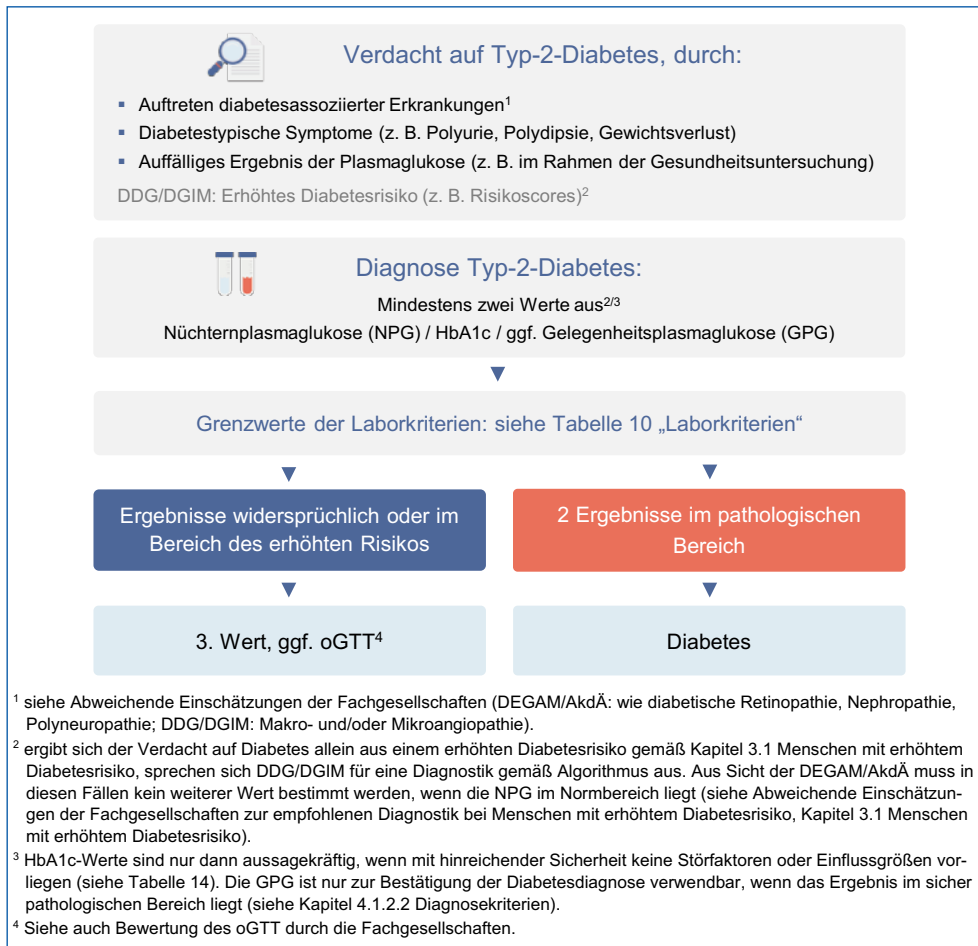
Eine Zusammenfassung des Diagnose-Algorithmus zeigt Abbildung 1. Die Grenzwerte, die für die Beurteilung der Tests empfohlen werden, sind in Abbildung 2 dargestellt. Die altersabhängigen Referenzbereiche für HbA_{1c}-Werte finden sich in Abbildung 3 wieder.

Klinge, A.

Müller, U. A.

Literatur

1 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0; Berlin 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>. doi: 10.6101/AZQ/000503.



¹ siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften (DEGAM/AkdÄ: wie diabetische Retinopathie, Nephropathie, Polyneuropathie; DDG/DGIM: Makro- und/oder Mikroangiopathie).
² ergibt sich der Verdacht auf Diabetes allein aus einem erhöhten Diabetesrisiko gemäß Kapitel 3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko, sprechen sich DDG/DGIM für eine Diagnostik gemäß Algorithmus aus. Aus Sicht der DEGAM/AkdÄ muss in diesen Fällen kein weiterer Wert bestimmt werden, wenn die NPG im Normbereich liegt (siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zur empfohlenen Diagnostik bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko, Kapitel 3.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko).
³ HbA1c-Werte sind nur dann aussagekräftig, wenn mit hinreichender Sicherheit keine Störfaktoren oder Einflussgrößen vorliegen (siehe Tabelle 14). Die GPG ist nur zur Bestätigung der Diabetesdiagnose verwendbar, wenn das Ergebnis im sicher pathologischen Bereich liegt (siehe Kapitel 4.1.2.2 Diagnosekriterien).
⁴ Siehe auch Bewertung des oGTT durch die Fachgesellschaften.

Abbildung 1: Algorithmus Diagnostik (1)

	Kein Diabetes ¹	Erhöhtes Risiko für Diabetes	Diabetes
NPG	< 100 mg/dl ³ (< 5,6 mmol/l)	100–125 mg/dl ³ (5,6–6,9 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
HbA1c ²	< 5,7% (< 39 mmol/mol)	5,7 bis < 6,5% (39 bis < 48 mmol/mol)	≥ 6,5% (≥ 48 mmol/mol)
GPG			≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

¹ Bezüglich Ausschlussdiagnostik siehe Kapitel 4.1.2.3 Ausschluss der Diagnose
² Besonderheiten/Einflussfaktoren (u. a. Alter) siehe auch Tabelle 14 und Tabelle 15
³ Die DEGAM, AkdÄ, DGfW und DGP schließen sich den WHO-Grenzwerten für die NPG an: kein Diabetes < 110 mg/dl (< 6,1 mmol/l), erhöhtes Risiko für Diabetes 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l) [103,104], siehe auch Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften im Anhang 9.
 NPG: Nüchternplasmaglukose, GPG: Gelegenheitsplasmaglukose

Abbildung 2: Laborkriterien und Grenzwerte zur Diagnostik (2)

Alter	Roth J et al., 2016 (n = 6 783)	Masuch A et al., 2019 (n = 8 665)
< 40 Jahre	4,6–5,9% (27–41 mmol/mol)	4,0–6,0% (20–42 mmol/mol)
40 < 60 Jahre	4,8–6,2% (29–44 mmol/mol)	4,1–6,2% (21–44 mmol/mol)
≥ 60 Jahre	5,0–6,4% (31–46 mmol/mol)	4,4–6,6% (25–49 mmol/mol)

Abbildung 3: Altersabhängige Referenzbereiche für HbA_{1c}-Werte (2,5–97,5-Perzentile) für nichtdiabetische Erwachsene in zwei Kollektiven in Deutschland (1)

Stellenwert des oralen Glukosetoleranztests (oGTT)

Die AkdÄ und die DEGAM vertreten die Position, dass der oGTT in der hausärztlichen Praxis keinen Stellenwert in der Diagnostik des Typ-2-Diabetes hat. Der Aufwand für die Durchführung des Tests ist groß, die Reliabilität ist mäßig, was auch die Validität hinsichtlich diabetesassoziierter Folgeerkrankungen betrifft.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) vertreten hier eine leicht abweichende Position und befürworten die Durchführung des oGTT zum Beispiel zur Feststellung einer gestörten Glukosetoleranz. Die Bewertung der unterschiedlichen Parameter zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der Parameter zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes (1)

Laborparameter	Vorteile	Nachteile
NPG	<ul style="list-style-type: none"> einfache Durchführung unabhängig von Alter, Hämoglobinopathien, hämatologischen Erkrankungen und Erythrozyten-Turnover 	<ul style="list-style-type: none"> individuelle Variation von Tag zu Tag tageszeitliche Schwankungen (Test daher z. B. zwischen 7:00 und 9:00 Uhr) Unsicherheit des Nüchternzustandes präanalytische Fallstricke (standardisierte Bearbeitung und geeignete Blutentnahmeröhrchen notwendig)
HbA _{1c}	<ul style="list-style-type: none"> unabhängig von Tageszeit und Nüchternzustand unabhängig von Muskelarbeit und Ort der Blutentnahme geringe individuelle Variation von Tag zu Tag reflektiert die mittlere Plasmaglukose der letzten 8–12 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> multiple Interferenzen (siehe Unterkapitel HbA_{1c}) analytische Probleme (unzureichend reproduzierbar) unter anderem abhängig von Alter und ethnischer Herkunft vgl. auch Tabelle 14 und Tabelle 15
oGTT	<ul style="list-style-type: none"> Referenztest [105] Einzigster Test zur Diagnose der gestörten Glukosetoleranz unabhängig von Alter, Hämoglobinopathien, hämatologischen Erkrankungen und Erythrozyten-Turnover 	<ul style="list-style-type: none"> geringere Reproduzierbarkeit als NPG und HbA_{1c} aufwendiger, fehleranfälliger intraindividuelle Schwankungen präanalytische Fallstricke (standardisierte Bearbeitung und geeignete Blutentnahmeröhrchen notwendig)
GPG	<ul style="list-style-type: none"> kein Nüchternzustand erforderlich einfache Durchführung unabhängig von Alter, Hämoglobinopathien, hämatologischen Erkrankungen und Erythrozyten-Turnover 	<ul style="list-style-type: none"> Intraindividuelle Schwankungen Schwankungen in Abhängigkeit von der Länge des Nüchternzustandes und von der Art und Menge der vorausgegangenen Mahlzeit präanalytische Fallstricke (standardisierte Bearbeitung und geeignete Blutentnahmeröhrchen notwendig) Zum Diagnoseausschluss aufgrund fehlender Standardisierung nicht geeignet

NPG: Nüchternplasmaglukose; oGTT: oraler Glukose-Toleranz-Test, GPG: Gelegenheitsplasmaglukose
Die Tabelle beruht auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Altersabhängige Gewichtung des HbA_{1c}-Wertes als Diagnosekriterium

Der HbA_{1c}-Wert steigt auch bei Menschen ohne Diabetes mit zunehmendem Alter an. Dies zeigen auch Untersuchungen an zwei großen Kollektiven mit nicht diabetischen Erwachsenen aus Deutschland. Bei unveränderter Glykämie steigt der gemessene HbA_{1c} um etwa 0,1 Prozentpunkte pro Lebensdekade. Der HbA_{1c} von 7,5 % einer 30-jährigen Person ist ein HbA_{1c} von 8,0 % einer 80-jährigen Person. Wohlgermerkt bei identischen mittleren Blutzuckerwerten.

Der HbA_{1c}-Wert hat daher als Diagnosekriterium für Menschen ≥ 60 Jahren ein geringeres Gewicht. Für Ergebnisse nahe des diagnostischen Grenzwertes von 6,5 % (6,5–7,0 %) ist insbesondere in dieser Altersgruppe die Aussagekraft eingeschränkt, um eine Diagnose zu bestätigen.

Ausschluss eines Diabetes mellitus

Im Rahmen der Erstellung des Diagnostik-Kapitels wurde auch die Frage diskutiert, bei welchen Nüchtern-Plasmaglukosewerten denn ein Typ-2-Diabetes ausgeschlossen ist. Die WHO gibt hierfür einen Grenzwert von < 110 mg/dl ($< 6,1$ mmol/l) an. Bei Werten zwischen 110 und 125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l) spricht die WHO von einem erhöhten Diabetesrisiko. Diesen Grenzwerten der WHO haben sich die Vertreter der AkdÄ und der DEGAM angeschlossen.

Die Vertreter der DDG/DGIM sehen hingegen erst bei Nüchtern-Plasmaglukosewerten < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) einen Diabetes mellitus als ausgeschlossen an. Dies führt aus der Sicht der Vertreter der AkdÄ und der DEGAM dazu, dass mehr Personen durch eine Diagnose verunsichert werden, ohne dass dem ein Nutzen für diese Personengruppe entgegensteht.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Prof. Dr. med. Ulrich A. Müller, Jena

Arterielle Hypertonie richtig behandeln

Die Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie

Nachdruck aus: Hessisches Ärzteblatt 2023; 84(10): 553-560

Definition und Epidemiologie

Ein Praxisblutdruck über 140/90 mmHg wird als Hypertonie definiert. Grad 1 besteht bei Werten zwischen 140–159 systolisch und/oder Werten zwischen 90–99 mmHg diastolisch, Grad 2 zwischen 160–169 mmHg und/oder 100–109 mmHg diastolisch und Grad 3 bei Werten ≥ 180 und/oder ≥ 110 mmHg diastolisch. Eine isolierte systolische Hypertonie wird bei systolischen Werten > 140 mmHg und diastolischen Werten < 90 mmHg festgestellt. Damit folgt die NVL [1] den ESC/ESH Guidelines von 2018 [2], vgl. Tab. 1.

Tab. 1: Klassifikation des Blutdrucks und Definition der arteriellen Hypertonie anhand der gemessenen Praxisblutdruckwerte [2]. (© ESC/ESH 2018)

Kategorie ^a	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Optimal	<120	und	< 80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hochnormal	130–139	und/oder	85–89
Hypertonie Grad 1	140–159	und/oder	90–99
Hypertonie Grad 2	160–179	und/oder	100–109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie ^b	≥ 140	und	< 90

BP Blutdruck („blood pressure“), SBP systolischer Blutdruck

^a Die BP-Kategorie ist definiert gemäß klinischem BP im Sitzen und durch den jeweils höchsten Blutdruckwert, sei er systolisch oder diastolisch.

^b Die isolierte systolische Hypertonie wird in Grad 1, 2 oder 3 eingestuft gemäß den SBP-Werten in den angegebenen Bereichen. Für alle Altersstufen ab 16 Jahren wird dieselbe Klassifikation genutzt.

Die 12-Monatsprävalenz (d. h. wie viele Krankheitsfälle gab es in einem Jahr) der arteriellen Hypertonie erwachsener Menschen in Deutschland beträgt 31,8 % (95 % KI 31,0; 32,7 %). Für über 65-Jährige liegt der Wert bei 63,8 % (95 % KI 61,5 %; 66,1 %) [3].

Betrachtet man die kassenärztliche Versorgung, wurden für das Jahr 2018 für 25,07 % erwachsener Patienten die Diagnose einer Hypertonie kodiert. Sekundäre Hypertonie wurde in 0,9 % der Fälle verschlüsselt, also bei jedem 25. Hypertoniker [4]. Ob diese Diskrepanz zur 12-Monatsprävalenz nur durch Probleme bei der Verschlüsselung bedingt ist, ist unklar.

Diagnostik

Ab dem 18. Lebensjahr soll bei Arztbesuchen einmal ein Blutdruck gemessen und dokumentiert werden. Eine Prävalenz des Hochdrucks > 10 % wird bei Männern von 40–44 Jahren, bei Frauen von 45–49 Jahren erreicht [4, 13].

Bei Patienten mit Symptomen einer Hypertonie oder Risikofaktoren einer Hypertonie oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte eine Praxisblutdruckmessung erfolgen. Liegt der Wert dabei $< 140/90$ mmHg, soll eine Kontrolle in einem Jahr erfolgen, liegt der

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie – Langfassung, Version 1.0. 2023 [cited: 2023-08-10]. DOI: 10.6101/AZQ/000502. www.leitlinien.de/hypertonie. NVL Hypertonie 2023.
- 2 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165516>.

- 3 Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monatsprävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. J Health Monit 2017; 2(1):57–63. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-007.

- 4 Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A, et al. Diagnoseprävalenz der Hypertonie in der vertragsärztlichen Versorgung – aktuelle deutschlandweite Kennzahlen. 2020 (Versorgungsatlas-Bericht; Nr. 20/01) [cited: 2020-03-26]. DOI: 10.20364/VA-20.01. https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/107/VA_20-01_Bericht_Hypertonie_2020-03-03_1.pdf.

Wert darüber, sollte der Bluthochdruck idealerweise durch eine Langzeitblutdruckmessung bestätigt werden. Ersatzweise können Heimblutdruckmessungen erfolgen und, falls auch das nicht möglich ist, eine zweite Praxisblutdruckmessung innerhalb drei bis vier Wochen. Bestätigt man die Diagnose einer Hypertonie, sollen Anamnese, körperliche Untersuchung und eine Labordiagnostik (Tab. 2) erfolgen, um behandelbare Ursachen des Bluthochdrucks, weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Tab. 3) und Endorganschäden zu identifizieren.

Tab. 2: Labordiagnostik [1]

Natrium
Kalium
eGFR (Serumkreatinin)
Lipidstatus
Nüchternplasmaglukose, ggf. HbA1c
Urinstatus (z. B. mittels Urinstreifentest)

Tab. 3: Häufige kardiovaskuläre Risikofaktoren [1]

Adipositas
Tabakkonsum
Riskanter Alkoholkonsum
Diabetes mellitus
Hyperlipidämie
Bewegungsmangel
Stress

Allen Patienten mit Hypertonie sollte bei Erstdiagnose ein Ruhe-EKG mit zwölf Ableitungen und die Bestimmung der Albumin/Creatininratio im Urin empfohlen werden. Für Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min soll regelhaft eine Albumin/Creatininratio durchgeführt werden. Die Evidenz von Endorganschäden ist für diesen Patientenkreis mit eingeschränkter Nierenfunktion noch einmal höher.

Besteht nach Anamnese, körperlicher Untersuchung, der oben genannten Basisdiagnostik und hohen Werten bei kardiovaskulären Risikoscores der Verdacht auf Endorganschäden oder bedeutsame Komorbiditäten, werden weiterführende Untersuchungen (z. B. Ultraschall des Herzens, der Carotiden, der Nieren usw.) notwendig.

Ergeben sich Verdachtsmomente für eine sekundäre Hypertonie (z. B. RR > 160/100 und Alter < 60 Jahre, > 180/110 oder therapierefraktäre Hypertonie, rasch progrediente Steigerung des Blutdrucks vor dem 40. Lebensjahr usw.) wird weitere Diagnostik erforderlich.

Monitoring

Idealerweise sollte vom Patienten sieben Tage vor jedem Kontrolltermin beginnend 2 x pro Tag der Blutdruck gemessen werden (je zwei Messungen morgens und zwei Messungen abends). Diese Selbstmessungen sollen in einer Praxisblutdruckmessung bestätigt werden. Bei deutlicher Diskrepanz zwischen diesen beiden Befunden erfolgt eine Langzeitblutdruckmessung.

Nach Beginn und bei Therapieanpassung wird nach vier bis sechs Wochen kontrolliert, um den Behandlungserfolg beurteilen zu können. Neben dem Blutdruck und der Herzfrequenz werden je nach Komorbidität und eingesetztem Antihypertensivum evtl. noch andere Parameter (Gewicht, eGFR und Elektrolyte, Verträglichkeit der Medikamente, Adhärenz) kontrolliert. Je nach Nebenerkrankungen können weitere Parameter kontrollbedürftig sein (z. B. Proteinurie).

Sind die Therapieziele erreicht, sind Kontrollen alle drei Monate in aller Regel ausreichend. Bei der Langzeitbeobachtung ohne relevante Komorbiditäten können einjährige Intervalle ausreichen. Für alle diese Empfehlungen gibt es, wenn überhaupt, nur geringe Evidenz, vgl. Abb. 1.

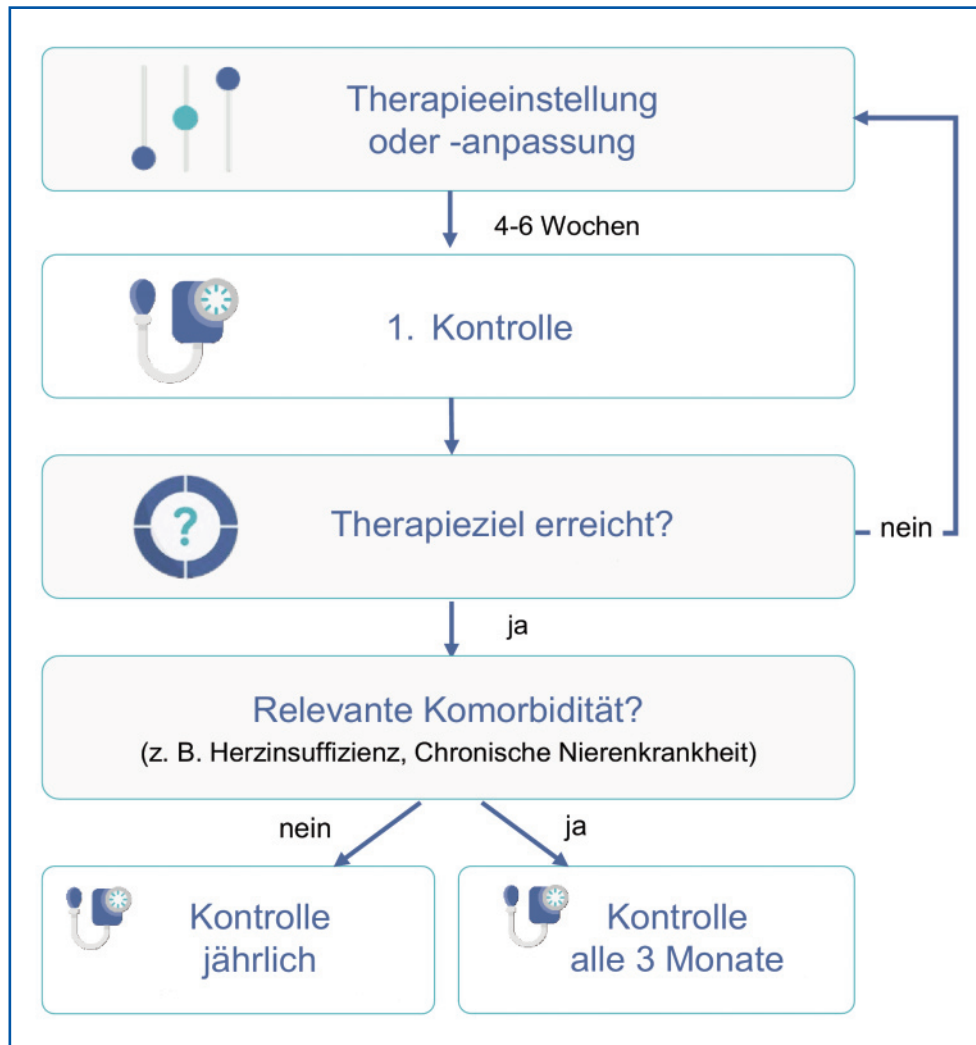


Abb. 1: Algorithmus Monitoring, aus [1]

Partizipative Entscheidungsfindung und Therapieplanung

Warum behandeln wir den Bluthochdruck? Die krankheitsbezogene Lebensqualität soll verbessert, die Hypertonie assoziierte Morbidität reduziert, kardiovaskuläre Folgeerkrankungen sollen vermieden und die Sterblichkeit reduziert werden. Zu diesen Punkten sollen Patient*innen und Ärzt*innen am Anfang der Therapie und wiederholt im Krankheitsverlauf gemeinsame Therapieziele vereinbaren.

Mögliche Fragen dabei sind: Ist es bei dieser Patientin wirklich notwendig, eine fünfte Antihypertensivklasse einzuführen, um den Bluthochdruck weiter zu verbessern, wenn sie ohnehin schon über zu viele Tabletten klagt? Ist bei jenem Patienten mit Sturzgefahr wegen orthostatischem Schwindel ein höherer Zielblutdruck nicht vielleicht besser? Wird man bei jungen Patienten mit einer Nierenerkrankung und großer Proteinurie nicht besser versuchen, den Blutdruck so niedrig wie irgend möglich einzustellen?

Je nach Begleitfaktoren (siehe Abb. 2) gibt es einen Zielkorridor für individualisierte Therapie. Für die Aufklärung der Patient*innen sind zu diesen Themen Ratgeber in leicht verständlicher Form erstellt worden (<https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie/patientenblaetter>).

Die Adhärenz zu den verschiedenen Therapiemaßnahmen beeinflusst sehr den Therapieerfolg. Evidenzbasierte gut standardisierte Maßnahmen zur Verbesserung dieser Adhärenz gibt es leider bisher nicht.

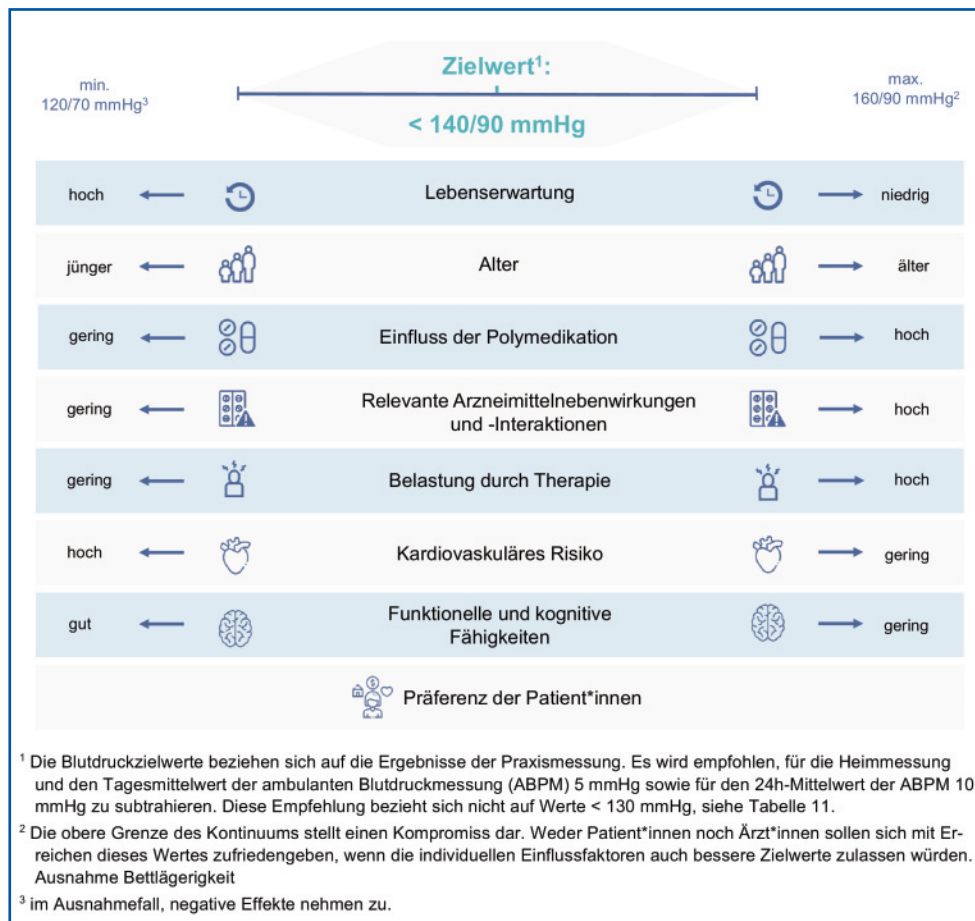


Abb. 2: Blutdruck-Zielkorridor, aus [1]. Beachten soll man dabei, dass unterschiedliche Messmethoden eine unterschiedliche Höhe der Messergebnisse bedingen (siehe Tab. 4).

Nichtmedikamentöse Therapie

Salzarme Kost

Empfohlen werden weniger als 6 g Kochsalz pro Tag. Die Erfahrung zeigt, dass das nur wenige Patienten einhalten können oder wollen.

Gewichtsabnahme

Ist ein/-e Patient*in übergewichtig, trägt eine Gewichtsreduktion zur Senkung des Blutdrucks bei. Unter Umständen kann dann die Anzahl der Antihypertensiva vermindert werden. Hier wurde leider nur ein abgeschwächter Empfehlungsgrad ausgesprochen. Sicherlich erreicht man eine relevante Gewichtsabnahme bei stark übergewichtigen Patient*innen nur selten dauerhaft. Aber nach persönlicher Meinung sind gerade dann die Erfolge der Blutdrucksenkung und auch die Verminderung anderer Beschwerden umso größer.

Tab. 4: Analogwerte für die Praxis-, Heim- und ambulante 24-h-Blutdruckmessung (ABDM)

Praxisblutdruckmessung	Heimblutdruckmessung	Ambulante 24h-Blutdruckmessung Gesamtperiode	Ambulante 24h-Blutdruckmessung Tagesperiode
120/80 mmHg	120/80 mmHg	115/75 mmHg	120/80 mmHg
130/80 mmHg	130/80 mmHg ESH/ESC	125/75 mmHg ESC/ESH	130/80 mmHg
140/90 mmHg	135/85 mmHg ESH/ESC/NICE	130/80 mmHg ESH/ESC	135/85 mmHg ESH/ESC/ NICE

Abkürzungen: AHA, American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; ESH, Europäische Hypertonie-Gesellschaft; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence

Quelle: aus [1, dort Tab. 11] – nach AHA 2017 [12, 13] (die entsprechenden Analogwerte der ESH/ESC [2] sowie NICE [11] sind gekennzeichnet).

Körperliche Aktivität

Eine regelmäßige (mindestens zwei Stunden pro Woche) körperliche Aktivität moderater Intensität wird empfohlen, d. h. Patient*innen sollen weder überlastet noch unterfordert werden. Für Ausdauertraining, Krafttraining, Yoga, Tai Chi und Qigong liegen Untersuchungen diesbezüglich vor. Die Evidenz für diese Empfehlung ist leider auch gering.

Ernährung

Einzelne Ernährungsinterventionen können wegen sehr geringer Evidenz der Studien nicht empfohlen werden. So wird z. B. die vielfach empfohlene DASH-Ernährung vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) als nicht signifikant wirksam beurteilt [5].

Tabakkonsum

Nikotinkarenz und Vermeidung der Exposition werden nicht zur Therapie der Hypertonie, sondern zur Vermeidung eines wichtigen weiteren kardiovaskulären Risikofaktors empfohlen. Ein sehr gelungener Patientenratgeber wurde auch hierzu erstellt. (Warum hilft es, aufs Rauchen zu verzichten? <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie/patientenblaetter/> Kurzlink: <https://tinyurl.com/mvaj6ujk>).

Alkohol

Ein risikoarmer Alkoholkonsum soll nicht überschritten werden. Auch hier fehlen leider gute Untersuchungen, die für strukturierte Maßnahmen zur Verminderung des Alkoholkonsums eine Senkung des Bluthochdrucks belegen könnten.

Entspannungsverfahren

Entspannungsverfahren sind meistens nur in kleinen Studien ohne klinisch harte Endpunkte untersucht.

Schulung

Strukturierte Schulungen zum Thema Hypertonie sollten empfohlen werden. Eine bessere Krankheitseinsicht könnte durch solche Maßnahmen gefördert werden und zu einer besseren Adhärenz führen. Gutes Wissen über die eigene Erkrankung ist außerdem eine

DASH = Diätetischer Ansatz zum Stopp von Hypertension (Bluthochdruck), auf englisch „Dietary Approach to Stop Hypertension: Ernährungsumstellung auf Gemüse, Obst, Vollkornprodukte und Fisch.

5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Spezielle Ernährungsformen ohne primär körperl- gewichts- oder kochsalzreduzierte Intention. Rapid Report. Auftrag A05/021C. Version 1.0. 2011 (IQWiG-Berichte; 93) [cited: 2019–10–23]. https://iqwig.de/download/A05-21C_RR_Spezielle_Ernaehrungsformen_bei_Hypertonie.pdf.

Grundvoraussetzung für eine partizipative Entscheidungsfindung. Die Verfügbarkeit von Schulungen ist allerdings gering.

Mögliche Inhalte solcher Schulungen (nach [1]):

Selbstmessung des Blutdruckes

- Lebensstiloptimierung
- Förderung des Krankheitsverständnisses
- Vermittlung von Grundlagen der Pathophysiologie und der medikamentösen Therapie
- Selbstanpassung der medikamentösen Therapie
- Wiedervorstellungsintervall
- Umgang mit Notfallsituationen

Medikamentöse Therapie

Therapiealgorithmus zu Beginn

Abhängig vom Ausgangsblutdruck wird zur Initialtherapie eine Monotherapie oder bevorzugt eine Kombinationstherapie empfohlen. Diese Empfehlung einer initialen Kombinationstherapie ist nicht unumstritten [6]. In der Regel wird man zuerst einen Calciumantagonisten oder einen RAS-Blocker (Renin-Angiotensin-System) benutzen. Ist auch die Kombination dieser beiden Stoffgruppen nicht ausreichend wirksam, wird ein Thiaziddiuretikum hinzugefügt. Komorbiditäten bedingen eine Bevorzugung bestimmter Medikamente.

Ist der Blutdruck nicht gut eingestellt, macht es mehr Sinn, einen zweiten Wirkstoff hinzuzufügen, als ein Medikament auszudosieren. Man erreicht so eine deutlich stärkere Senkung des Blutdruckes.

RAS-Hemmer

Für ACE-Hemmer (engl.: Angiotensin Converting Enzyme) ist die Datenlage etwas besser als für AT1-Blocker. Die Blutdrucksenkung ist jedoch nicht unterschiedlich und unter ACE-Hemmern tritt als mögliche Nebenwirkung Husten auf, der bei AT1-Blockern nicht auftritt. Bei afroamerikanischen Patienten sind RAS-Blocker etwas weniger blutdruckwirksam. Da beide Medikamentengruppen teratogen sind, sind sie in der Schwangerschaft kontraindiziert und sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter vermieden werden, es sei denn, es ergibt sich eine spezielle Indikation aus Begleiterkrankungen. Bei Diabetes/metabolischem Syndrom, Herzinsuffizienz und Nierenerkrankungen sind sie erste Wahl. Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) einer Hyperkaliämie muss der Elektrolythaushalt überwacht werden, insbesondere wenn weitere kaliumsparende Medikamente eingesetzt werden. Ein Angioödem ist erfreulicherweise sehr selten als Nebenwirkung zu beobachten.

Calciumantagonisten

Die Substanzen vom Dihydropyridintyp sind eine gute Alternative, da sie metabolisch neutral sind. Als mögliche UAW können Beinödeme auftreten und machen dann manchmal differenzialdiagnostische Probleme bei Herzinsuffizienz. Diese durch Calciumantagonisten verursachten Ödeme sollten nicht diuretisch behandelt werden, da sonst

⁶ Zieschang, M.: Antihypertensive Fixkombination zur Initialtherapie – keine gut begründete Empfehlung. AVP 2022; 49(1–2): 9–12.

eine sekundärer Hyperaldosteronismus ausgelöst wird. Calciumantagonisten vom Non-Dihydropyridintyp sind bradykardisierend und werden nur noch selten eingesetzt.

Nationale Versorgungsleitlinien (NVL)

Die Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie [1] stellt systematisch entwickelt und wissenschaftlich begründet die Evidenz und den Stand medizinischen Wissens in der Versorgung der arteriellen Hypertonie dar. Nach einem transparenten strukturierten Vorgehen wurde ein Konsens mehrerer Experten und Expertinnen unter Einbeziehung von Patientengruppen erzielt.

Das Programm für Nationale Versorgungsleitlinien (NVL) ist eine gemeinsame Initiative von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften zur Qualitätsförderung in der Medizin (AWMF). Die operative Durchführung und Koordination des NVL-Programms erfolgt durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Dieses ist eine gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

Ergänzt werden diese Leitlinien durch Patientenratgeber, die die Sachverhalte allgemein verständlich darstellen.

Leitlinien sind Orientierungshilfen im täglichen klinischen Alltag und keine Zwangsvorgaben. Sie müssen den tatsächlichen Gegebenheiten (Begleiterkrankungen der Patienten, Wünsche des Patienten, vorhandene Ressourcen usw.) angepasst werden. Es bedarf einer guten Begründung, weicht man von den Vorgaben ab. Nur so können die Patienten vor Fehl- oder Überversorgung geschützt werden.

Diuretika

Sie sind ebenfalls Medikamente der ersten Wahl zur antihypertensiven Therapie. Für Thiazide gibt es sehr gute Endpunktstudien, für Schleifendiuretika nicht. Schleifendiuretika wird man daher nur bei schwerer Herz- und Niereninsuffizienz mit Überwässerungsproblematik einsetzen. Hydrochlorothiazid ist bezüglich harter Endpunkte gegenüber früheren Erwartungen nicht weniger wirksam als Chlortalidon [7]. Ein erhöhtes Risiko bezüglich nicht-schwarzen Hautkrebses muss als möglicher Nachteil bedacht werden. Ob Indapamid hierfür wirklich weniger Risiken aufweist, ist umstritten. Möglicherweise handelt es sich hier um einen Klasseneffekt. Ebenso sind Hyponatriämien, Hypokaliämien und Exsikkosen insbesondere bei höheren Dosierungen als UAW möglich. Patienten lehnen diese Medikamentengruppe wegen der sie störenden diuretischen Wirkung in höheren Dosierungen gelegentlich ab. Erhöhungen der Harnsäure, der Triglyzeride und des Glucosestoffwechsels sind insbesondere in niedrigen Dosierungen in aller Regel kein Problem. Vgl. Abb. 3.

Fixkombinationen

Nach Ansicht der NVL wird darin ein Vorteil gesehen zur Förderung der Adhärenz und Persistenz. Nach meiner Ansicht können sie bei gut eingestelltem Hypertonus zur Reduzierung der Tablettenlast eingesetzt werden. In der Phase der Ein- oder Umstellung des Hypertonus sind sie eher hinderlich. Außerdem fällt es schwerer, Nebenwirkungen einem Präparat zuzuordnen. Ob die mutmaßlichen Vorteile, nämlich eine Verbesserung der Adhärenz bisher ohne Nachweis einer Verbesserung harter Endpunkte, diese Nachteile aufwiegen, ist meiner Meinung nach ungewiss.

7 Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2022; 387(26): 2401–10. DOI: 10.1056/NEJMoa2212270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36516076>.

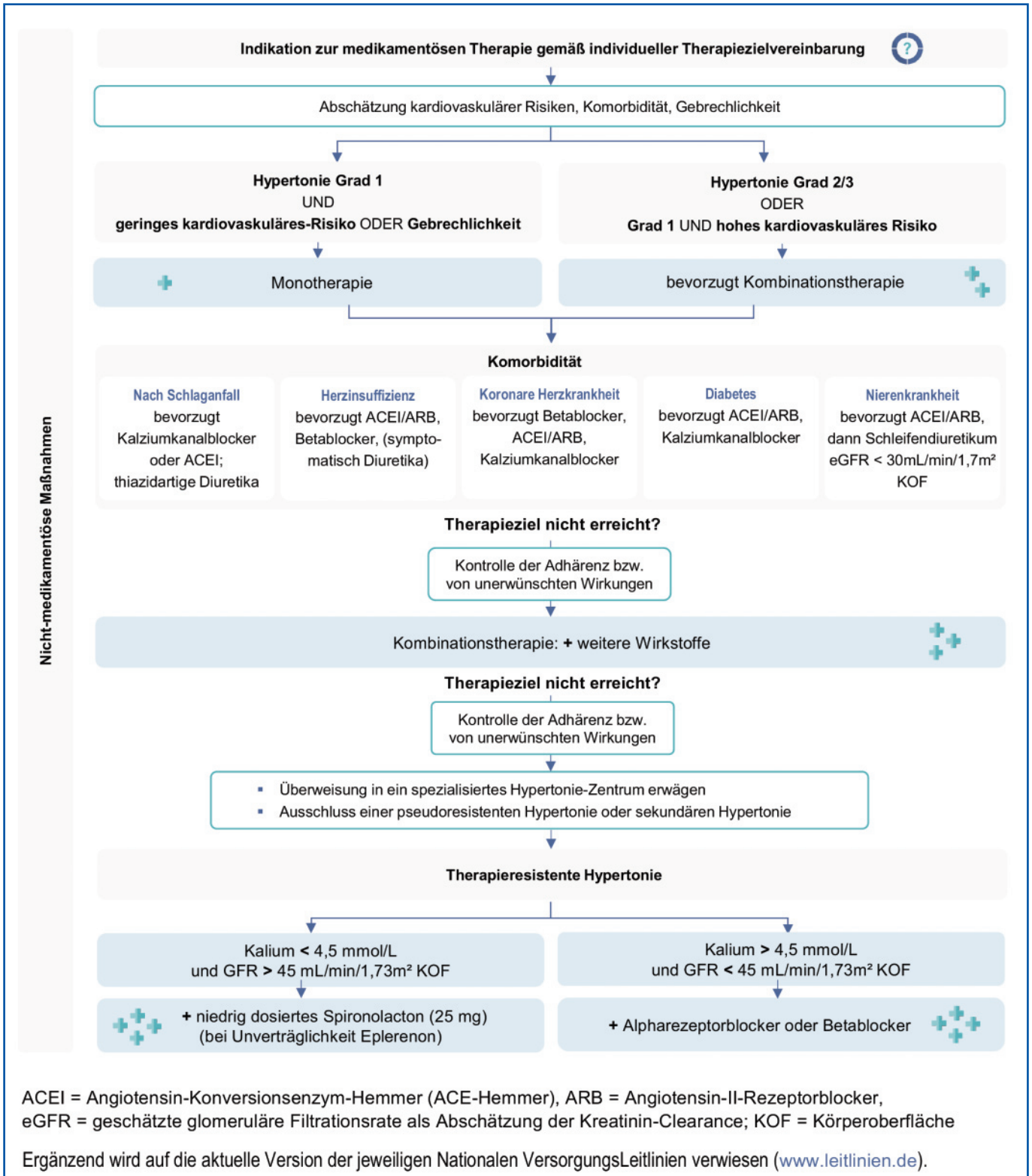


Abb. 3: Dieser Algorithmus zur medikamentösen Therapie findet sich online unter [1] interaktiv, Klicks führen an die entsprechende Stelle der Leitlinie. Der QR-Code führt direkt dorthin.



Algorithmus-Kritik

Spannend ist eine neuere Arbeit [8], die den Grundalgorithmus infrage stellt: Hier wurden im Cross-over-Design vier verschiedene Antihypertensiva benutzt und zeigten je nach Patient*in ein sehr unterschiedliches Ansprechen auf den Blutdruck. Danach könnte es Sinn machen, verschiedene Antihypertensiva auszuprobieren, um zu sehen, welches bei einem individuellen Patienten am wirksamsten ist. Dies würde allerdings nur einen Sinn machen, wenn nicht aus einer Komorbidität heraus schon eine Indikation für ein bestimmtes Medikament besteht.

8 Sundström J, Lind L, Nowrouzi S, et al. Heterogeneity in Blood Pressure Response to 4 Antihypertensive Drugs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(14):1160–1169. doi: 10.1001/jama.2023.3322.

Tab. 5: Ausgewählte Notfallmedikamente [1]

Wirkstoff	Initial*	Erhaltung*	Kontraindikationen (beispielhaft)
auch ambulant eingesetzt			
Glyceroltrinitrat (sublingual)	0,5–1 mg/h	maximal 8–10 mg/h	erhöhter intrakranieller Druck Phosphodiesterasehemmer-Anwendung
Urapidil (intravenös)	12,5 mg (– max. 50 mg) initial	5–40 mg/h	Aortenisthmusstenose, arteriovenöser Shunt Besondere Vorsicht bei Herzinsuffizienz, die durch mechanische Funktionsbehinderung bedingt ist (Mitralklappenstenose, Aortenklappenstenose), bei Lungenembolie und bei Perikardkrankungen.
Amlodipin (peroral)	5–10 mg	5–10 mg	instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt und schwere Leberfunktionsstörung
Clonidin (oral, subkutan, intramuskulär oder intravenös)	75 µg	75 µg pro 12 Stunden	instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Sinusknotensyndrom, Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades, fortgeschrittene arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
Furosemid (peroral, intravenös)	z. B. 20–40 mg		neben weiteren therapeutischen Maßnahmen Wirkdauer bei chronischer Nierenkrankheit bis zu 24 Stunden Dosierung/-intervall richten sich u. a. nach den Begleitumständen (z. B. Ödeme)
eher stationär eingesetzt			
Enalaprilat (intravenös)	Initial 1,25 mg (über 5 Minuten)	Dosiserhöhung bis auf 5 mg/6 Stunden	Schwangerschaft Myokardinfarkt Bilaterale Nierenarterienstenose
Esmolol (intravenös)	Loading dose 500–1000 µg/kg/ min (über 1 Minute)	50–300 µg/kg/ min	bereits bestehende Betablockertherapie Bradykardie (dekompensierte) Herzinsuffizienz
Nitroprussidnatrium (intravenös)	0,3–0,5 µg/kg/ min	Steigerung um 0,5 µg/kg/min	cave: intraarterielle oder engmaschige Blutdruckmessung empfohlen
* nach ACC/AHA Leitlinie [13], u. a. abhängig von Indikation moderat oder schnell auf Zielblutdruck zu senken (Lit. siehe [1], dort Tab. 22).			

Therapieerweiterung

Sollte der Blutdruck mit der Erstlinientherapie (RAS-Blockade plus Ca-Antagonist plus Thiaziddiuretikum nicht gut eingestellt sein, ergeben sich verschiedene weitere Möglichkeiten: Spironolacton in niedriger Dosierung (25 mg) bei einem Ausgangskalium < 4,5 mmol/l. Liegt das Ausgangskalium höher, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass das Medikament im späteren Verlauf wegen Hyperkaliämie abgesetzt werden muss. Aber auch bei primärem Hyperaldosteronismus würde man das Medikament, dann aber in höheren Dosierungen, einsetzen.

Bei Kalium > 4,5 mmol/l stehen Alphablocker oder Betablocker zur Verfügung. Alphablocker wären die erste Wahl bei Phäochromozytom (sehr selten) und (viel häufiger) bei benigner Prostatahyperplasie.

Betablocker sind insbesondere bei chronischer Herzinsuffizienz und/oder tachykardem Vorhofflimmern indiziert. Da diese Begleiterkrankungen bei Hochdruckkranken häufig sind, wird ihr Stellenwert in jüngster Zeit wieder etwas positiver gesehen [9].

Reservemedikamente

Clonidin, Moxonidin, Verapamil, Urapidil, Minoxidil. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Triamteren) können überlegt werden, falls Spironolacton (Gynäkomastie) nicht vertragen wird. Schleifendiuretika werden vorzugsweise bei höhergradiger Niereninsuffizienz und Überwässerung eingesetzt. Alpha-Methyldopa hat einen Platz nur während Schwangerschaft und Stillzeit.

Minoxidil als Vasodilatator darf nur mit einem Betablocker oder einer anderen bradykardisierenden Substanz wegen der tachykarden Wirkung gegeben werden. Darüber hinaus ist eine tägliche Gewichtskontrolle wegen der Neigung zu Wasserretention obligat. Es müssen in der Regel Schleifendiuretika kombiniert werden. Sehr problematisch ist Minoxidil bei Frauen wegen des vermehrten Haarwuchses leider in allen Körperpartien. Clonidin als Imidazolinrezeptoragonist wirkt bradykardisierend und kann starke Mundtrockenheit und Sedation verursachen. Zu beachten sind bei dem Medikament auch Reboundeffekte bei zu schnellem Absetzen. Alternativ kann das etwas schwächere Moxonidin eingesetzt werden, es soll etwas weniger Mundtrockenheit verursachen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Eine neuere Studie hat frühere Bedenken gegen eine zu strenge Blutdruckeinstellung in der Schwangerschaft zerstreut. Es wurde nachgewiesen, dass sich bei einem Zielblutdruckwert < 140/90 mmHg Vorteile für die Endpunkte Präeklampsie und Frühgeburt ergeben [10]. Wirkstoffe der ersten Wahl zur Therapie der Hypertonie sind Nifedipin in der retardierten Form, Metoprolol und Alpha-Methyldopa. Alle drei Substanzen können auch in der Stillzeit angewendet werden. Zur Verhinderung schwerer Hypertonien in der Schwangerschaft sind Nifedipin und Metoprolol dem Alpha-Methyldopa überlegen. Die meisten publizierten Erfahrungen bestehen für Metoprolol. Bei vorbestehender Hypertonie kann es unter Umständen notwendig sein, Hydrochlorothiazid weiterzugeben. ACE-Hemmer und AT1-Blocker müssen in der Schwangerschaft abgesetzt werden. Bei Unklarheiten empfiehlt sich eine Risikoberatung durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum der Charité in Berlin (www.embryotox.de). Ein Patienteninformationsblatt zur Arzneimitteltherapie-

9 Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunstrom M et al.: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023.

10 Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022; 386(19):1781–92. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35363951>.

11 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213>.

12 Mengden T, Weisser B. Monitoring of Treatment for Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(27-28):473–8. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33734987>.

cherheit in der Schwangerschaft kann man unter: <https://www.patienteninformation.de/patientenblaetter/bluthochdruck-schwangerschaft/> oder via Kurzlink: <https://tinyurl.com/6f56uwes>.

Hypertensive Entgleisung / hypertensiver Notfall

Zur Definition: Eine hypertensive Entgleisung wird in der NVL als Blutdruck > 180/110 ohne akute Symptome definiert. Ein hypertensiver Notfall ist die Kombination dieses Blutdrucks mit Symptomen seitens des Hirns (Enzephalopathie, intrazerebrale Blutung und ischämischer Schlaganfall), des Herzens (Akutes Koronarsyndrom, Aortendissektion, Herzinsuffizienz), der Lunge (Lungenödem) und oder einer akuten Niereninsuffizienz. Während die Entgleisung ambulant antihypertensiv zurückhaltend behandelt werden kann, müssen Patient*innen mit hypertensivem Notfall stationär eingewiesen werden. Welches Medikament sie dann benützen (siehe Tab. 5), kann allerdings nicht evidenzbasiert empfohlen werden, sondern beruht weitgehend auf Erfahrungen der Leitliniengruppe.

Interventionelle Strategien

Renale Denervation

Eine renale Denervation kann angeboten werden, wenn nach Ausschöpfung aller medikamentösen Möglichkeiten die Therapieziele nicht erreicht werden können. Die ursprüngliche Euphorie und die darauffolgende Desillusionierung aufgrund schlechter Studienergebnisse sind jetzt einer engen und differenzierten Indikationsstellung gewichen. Die Methode sollte nur in renalen Denervationszentren durchgeführt werden.

Barorezeptorstimulation

Da die Methode nicht unkompliziert ist, große Risiken birgt, sehr kostenintensiv ist und nur sehr beschränkte Erfahrungen vorliegen, sollte die Barorezeptorstimulation nur wenigen speziellen Sonderfällen vorbehalten bleiben, für die eine renale Denervation nicht infrage kommen.

Fazit

Die NVL Hypertonie ist eine sehr ausführlich und gut begründete Empfehlung für eine rationale, evidenzbasierte Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Insbesondere der Zielkorridor für die Einstellung des Bluthochdrucks und die aktuellen Maßgaben zur Behandlung der Schwangerschaftshypertonie sind wichtige Neuerungen.



Foto: privat

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt,
E-Mail: mzieschang@alicepark.de

13 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.000000000000066. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29133354>.

Behandlung von Schmerzen bei peripherer diabetischer Polyneuropathie

Unter dem Begriff „diabetische Neuropathie“ werden Schädigungsmuster zusammengefasst, die infolge eines Diabetes mellitus an den peripheren Nerven auftreten. Es gibt unterschiedliche Formen der diabetischen Neuropathie.

Die distale symmetrische Form der diabetischen Polyneuropathie beginnt in der Regel an den Füßen und steigt symmetrisch auf. Bereits bei einer Prädiabetes findet sich häufig eine Neuropathie der kleinen, unmyelinisierten Nerven (Small-Fiber-Neuropathie), deren Symptome Parästhesien und Veränderung der Sudomotorik an den Füßen sind. Im weiteren Verlauf kommt es zu Einschränkungen der Vibrationsempfindung und der Propriozeption. Auch das Schmerz- und Temperaturempfinden sind beeinträchtigt. Weiterhin kann es zur Entstehung des sogenannten „diabetischen Fußes“ kommen: Fehlstellungen des Fußes, schnelle Entstehung von Wunden und Wundheilungsstörung.

Die proximale asymmetrische Form der diabetischen Neuropathie ist seltener und kommt vor allem bei älteren Patienten vor. Geschädigt werden die motorischen Anteile des Plexus lumbosacralis, insbesondere des Nervus femoralis, der Nervi glutei und des Nervus obturatorius, mit der Folge einer Muskelatrophie (diabetische Amyotrophie).

Einige Verlaufsformen der diabetischen Polyneuropathie manifestieren sich vor allem an Nerven des vegetativen Nervensystems und führen zu Störungen der Sudomotorik, Peristaltik und Pupillomotorik sowie zu Tachykardie, orthostatischer Hypotonie und erektiler Dysfunktion (1, 2).

Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie

Für die Behandlung neuropathischer Schmerzen sind zwei Leitlinien der AWMF von Bedeutung (3, 4). Dabei wird keine Unterscheidung in der Ätiologie der neuropathischen Schmerzen vorgenommen. Es handelt sich um multimodale Therapieansätze, bei denen neben Arzneimitteln auch Physio- und Psychotherapie zur Anwendung kommen.

Medikamentöse Behandlung

Systemische Arzneimittel

- **Antidepressiva:** Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) wie Duloxetin sind Erstlinientherapie bei der Schmerzlinderung.
- **Antikonvulsiva:** Kalziumkanalblocker wie Gabapentin und Pregabalin sind ebenfalls Erstlinientherapie bei neuropathischen Schmerzen. Alternativ werden Natriumkanalblocker eingesetzt wie Lamotrigin, wobei die Wirksamkeit weniger gut ist. Carbamazepin und Oxcarbazepin werden nur bei der Trigeminusneuralgie empfohlen.
- **Opiode:** Opioidbasierte Schmerzmittel wie Tramadol oder schwächere Opiode können ebenfalls in Betracht gezogen.
- **Cannabisarzneimittel:** Für Cannabinoide gibt es bisher wenig gute Evidenz der Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen (5, 6). Sie werden daher nicht empfohlen.

Rittner, H.

Literatur

- 1 AMBOSS. Diabetes mellitus, diabetische Polyneuropathie [Stand: 11.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de> (Zugangsdaten erforderlich).
- 2 Russell, James W.; Zilliox, Lindsay A. (2014): Diabetic Neuropathies. In: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 20, S. 1226–1240. doi: 10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2.
- 3 Häuser W, Ziegler D, Viniol A, Schäfer M, Hupfer K, Freys S et al. Leitlinie Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS): AWMF-Leitlinien-Register Nr. 145/003, 2. Aktualisierung; 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003_S3_LONTS_2020-10.pdf.
- 4 Schlereth T et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen: S2k-Leitlinie, AWMF-Registernummer: 030/114; Version 1.2. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; Mai 2019. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/diagnose-und-nicht-interventionelle-therapie-neuropathischer-schmerzen>.
- 5 Zubcevic K, Petersen M, Bach FW, Heinesen A, Enggaard TP, Almdal TP et al. Oral capsules of tetra-hydro-cannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment. Eur J Pain 2023;27(4): 492–506. doi: 10.1002/ejp.2072.
- 6 Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Cannabisarzneimittel. Dtsch Arztebl 2023; 120: Beilage "Wirkstoff Aktuell" 03/2023.

Aktuelle Informationen zum evidenzbasierten Einsatz von Cannabisarzneimitteln finden Sie im kürzlich erschienenen **WirkstoffAktuell: Cannabisarzneimittel:** https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Cannabis.pdf.

- **Kombinationstherapien:** Die Kombination von antineuropathischen Arzneimitteln mit unterschiedlichem Wirkmechanismus wird in der Praxis oft gegeben, hat aber in Studien einen unklaren Stellenwert (7). Die Leitlinie empfiehlt sie, um insgesamt die Dosis der eingesetzten Medikamente zu reduzieren (4). Gerade bei diabetischer Polyneuropathie scheinen die Kombinationen Amitriptylin + Pregabalin, oder Duloxetin + Pregabalin oder Pregabalin + Amitriptylin gleichwertig zu sein (8).

Topische Arzneimittel

Lokale Anwendungen von Capsaicin-Cremes oder Lidocain-Pflastern können zur Schmerzlinderung beitragen. Ebenso kann hochdosiertes Capsaicin (8 %) verwendet werden.

Physiotherapie

Physiotherapie und Rehabilitation können dazu beitragen, Bewegungseinschränkungen und Schmerzen zu reduzieren.

Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)

TENS-Geräte verwenden elektrische Impulse, um die Schmerzsignale zu stören und die Schmerzen zu lindern.

Psychotherapie

Bei neuropathischen Schmerzen können eine psychologische Unterstützung und Therapie hilfreich sein, um den Umgang mit Schmerzen und die Bewältigung von Stress zu verbessern.

Lebensstiländerungen

Parallel zur Behandlung der Schmerzen sollte der Diabetes sowohl medikamentös als auch hinsichtlich Ernährung und Lebensstil gut eingestellt sein.

Therapiealternativen für refraktäre Schmerzen

Bei Nichtansprechen der oben genannten Therapien stehen noch Baclofen, intravenöses Lidocain oder eine Rückenmarkstimulation zur Verfügung. Insbesondere der letzteren sollte ein interdisziplinäres Assessment vorgeschaltet sein, um den biopsychosozialen Ursachen von Schmerzen gerecht zu werden.

Komorbiditäten bestimmen die Entscheidung für die verschiedenen Therapien. Da die Patientinnen und Patienten oft auch an einem metabolischen Syndrom leiden und/oder älter sind, sind insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren/Komorbiditäten und kognitive Einschränkungen (z. B. Sedierung) zu berücksichtigen. Daher werden gerne lokale Therapien angewandt. Alternativ können Therapien kombiniert und geringere Dosierungen eingesetzt werden (7, 8). Patientinnen und Patienten mit einer komorbiden Depression sollten eher mit einem Antidepressivum behandelt.

Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

7 Balanaser M, Carley M, Baron R, Finerup NB, Moore RA, Rowbotham MC et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2023;164(2):230–51. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002688.

8 Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Young T et al. Optimal pharmacotherapy pathway in adults with diabetic peripheral neuropathic pain: the OPTION-DM RCT. *Health Technol Assess* 2022;26(39):1–100. doi: 10.3310/RXUO6757.

Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen

Migräne

Für Kopfschmerzen besteht eine Lebenszeitprävalenz von etwa 66 %, für Migräne von 12 bis 16 % (1). Frauen sind zwei bis dreimal so häufig von Migräne betroffen wie Männer. Migräne ist einerseits eine häufige Ursache für vorübergehende, jedoch erhebliche körperliche Einschränkungen und andererseits aber auch mit anderen Erkrankungen wie beispielsweise Depression, Angsterkrankungen und vaskulären Erkrankungen assoziiert (1).

Evidenzbasierter Behandlungsstandard: Akuttherapie

Migräneattacken leichter bis mäßiger Intensität können mit Acetylsalicylsäure (1000 mg als Brausetablette), Paracetamol (1000 mg als Tablette oder Suppositorium) oder einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR, z. B. Ibuprofen 400 bis 600 mg als Tablette oder Suppositorium) behandelt werden (2). Bei Übelkeit und Erbrechen ist die Zugabe von Metoclopramid zu einem Analgetikum bzw. NSAR sinnvoll und kann die Wirkung von Analgetika verbessern (3). Bei Erbrechen sollten Analgetika vorzugsweise als Suppositorien eingenommen werden.

Vor der Einführung der Triptane waren Ergotamin und Dihydroergotamin Mittel der Wahl zur Behandlung starker Migränekopfschmerzen. Sie sind jedoch den Triptanen hinsichtlich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen unterlegen und werden daher inzwischen praktisch nicht mehr eingesetzt (2, 4).

Bei schweren Migräneattacken, die nicht auf ein Analgetikum oder NSAR ansprechen, ist eine Behandlung mit einem Triptan sinnvoll. Triptane sind den unspezifischen Analgetika und Ergotaminpräparaten hinsichtlich der Wirksamkeit bei Migräne überlegen (4). Aktuell sind sieben Triptane verfügbar, die sich hinsichtlich ihrer Wirklatenz, Wirkstärke und Wirkdauer unterscheiden. Im Vergleich zu Sumatriptan sind bei oraler Einnahme Rizatriptan und Eletriptan rascher wirksam, Naratriptan und Frovatriptan sind dagegen eher verzögert wirksam (2). Die stärker und rascher wirksamen Triptane sind in der Regel auch mit stärkeren Nebenwirkungen behaftet. Häufige Nebenwirkungen der Triptane sind Übelkeit, Schwindel, Parästhesien und Müdigkeit.

Wenn die Wirkung verschiedener Triptane bei oraler Applikation unzureichend ist, sollte eine parenterale Anwendung erfolgen. Der schnellste Wirkeintritt und die höchste Wirksamkeit ist für die subkutane Gabe von Sumatriptan belegt, die Wirkung setzt hier nach etwa zehn Minuten ein (5). Nachteile dieser Applikationsform sind allerdings die höhere Rate an Nebenwirkungen und die deutlich höheren Kosten. Alternativ ist die Kombination eines oralen Triptans mit ASS oder einem NSAR wirksamer als die jeweilige Monosubstanz (4). Bei Migräne mit frühem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen empfiehlt sich eine Applikation der Triptane als Nasenspray, Suppositorium oder subkutan. Je früher ein Triptan appliziert wird, umso besser wirkt es. Um aber einen Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln zu vermeiden, sollten Triptane erst eingenommen werden, wenn der Patient den Kopfschmerz sicher als Migräneattacke identifizieren kann. Bei Triptanen gibt es einen fast linearen Zusammenhang zwischen der Einnahmehäufigkeit

von Brevern, M.

Literatur

- 1 Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27(2):321–34. doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.011.
- 2 Diener HC, Förderreuther S, Kropp P et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, DGN und DMKG. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/057; 18.10.2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-057_S1_Therapie-der-Migraeneattacke-Prophylaxe-der-Migraene_2023-01.pdf.
- 3 Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(4):CD008041. doi: 10.1002/14651858.CD008041.pub3.
- 4 Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C, Murphy M, Chen L, Kotb A et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 2015; 55 Suppl 4:221–35. doi: 10.1111/head.12601.
- 5 Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks - a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993; 13(4):238–44. doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1304238.x.

Einige Triptane (Almotriptan, Naratriptan, Sumatriptan) sind in kleinen Packungen mit zwei Tabletten als nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel erhältlich. Sie können bei gelegentlich auftretenden Migräneattacken eingesetzt werden, sind aber für die Behandlung von häufig auftretenden Migräneattacken ungeeignet. Hierzu hat kürzlich der G-BA klargestellt, dass verschreibungspflichtige Packungsgrößen nicht unwirtschaftlich sind, wenn die Migräneattacken mehrmals pro Monat auftreten.

Mehr dazu: [Beitrag auf Seite 196](#).

und dem Risiko der Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Übergebrauch von Medikamenten (6). Bei einer hohen Frequenz von Migräneattacken ist daher eine prophylaktische Therapie sinnvoll (siehe (7)). Prinzipiell sollten Wirkstoffe zur Akuttherapie der Migräne durchschnittlich nicht häufiger als an zehn Tagen pro Monat eingenommen werden, um einer Chronifizierung von Kopfschmerzen zu vermeiden. Bei Migräne mit Aura wird die Applikation eines Triptans aus Sicherheitsgründen erst nach der Auraphase empfohlen.

Eine in der klinischen Praxis häufige Behandlungsentscheidung betrifft Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil. Triptane sind Agonisten am Serotonin-HT_{1B}/HT_{1D}-Rezeptor und besitzen vasokonstriktive Eigenschaften vorwiegend im extrazerebralen arteriellen System. Aus theoretischen Gründen besteht daher eine Kontraindikation gegen Triptane bei erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil (u. a. koronare Herzerkrankung, Zustand nach Schlaganfall, unkontrollierte arterielle Hypertonie). Diese Patienten konnten bis Einführung von Lasmiditan (siehe unten) lediglich mit konventionellen Analgetika und NSAR behandelt werden. Zumindest bei Patienten ohne diese vaskulären Kontraindikationen sprechen populationsbezogenen Studien gegen ein relevantes vaskuläres Risiko durch Triptane (8-10). Aussagekräftige epidemiologische Daten für Patienten mit koronarer Herzerkrankung und anderen vaskulären Kontraindikationen liegen allerdings nicht vor. Eine retrospektive Schätzung geht davon aus, dass in den USA bis zu 20 % der Patienten mit Migräne Kontraindikationen gegen Triptane haben (11). Epidemiologische Daten der deutschen Bevölkerung hierzu sind nicht bekannt.

Theoretisch können Triptane bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln, z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), trizyklische Antidepressiva (TCA) oder Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer zu einem Serotoninsyndrom führen, in der klinischen Praxis ist dies jedoch sehr selten (2). Da Eletriptan, Naratriptan und Frovatriptan kaum über das MAO-System metabolisiert werden, kann das Risiko durch Einsatz dieser Wirkstoffe weiter minimiert werden.

Von den beiden neuen, seit 2022 zur Akuttherapie der Migräne in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen Rimegepant und Lasmiditan, ist bisher nur Lasmiditan (Rayvow®) auf dem deutschen Markt zum 1. März 2023 eingeführt worden. Lasmiditan ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der „Ditane“, es handelt sich um Serotonin-HT_{1F}-Rezeptoragonisten ohne vasokonstriktive Wirkung an den Koronararterien. Lasmiditan ist daher im Gegensatz zu Triptanen auch für Patienten mit deutlich erhöhten vaskulären Risikofaktoren zugelassen, obwohl Studien zu dieser Population bisher fehlen (2). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zwischenzeitlich die Nutzenbewertung von Lasmiditan nach § 35a SGB V abgeschlossen (12). Der Zusatznutzen von Lasmiditan ist für Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen, nicht belegt. Der pharmazeutische Unternehmer legte für die genannte Patientengruppe keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die drei vorgelegten Studien LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAIJ (CENTURION) sind randomisierte kontrollierte Studien, die Lasmiditan mit Placebo bei der Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneattacken mit oder ohne Aura vergleichen. Im indirekten Vergleich ist Lasmiditan ähnlich wirksam, wie Triptane (2). Wegen zentralen Nebenwirkungen (Schwindel, Müdigkeit) muss mindestens acht Stunden nach Einnahme von Las-

6 Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA, Buse DC, Runken MC, Reed ML. Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2013; 53(10):1548–63. doi: 10.1111/head.12201.

7 Brevern M von. Medikamentöse Prophylaxe der Migräne mit und ohne Aura bei Erwachsenen: Status quo. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2022; 49(12): 13–5.

8 Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004; 44(7):642–51. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04122.x.

9 Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62(4):563–8. doi: 10.1212/01.wnl.0000110312.36809.7f.

10 Diener H-C. The Risks or Lack Thereof of Migraine Treatments in Vascular Disease. *Headache* 2020; 60(3):649–53. doi: 10.1111/head.13749.

11 Dodick DW, Shewale AS, Lipton RB, Baum SJ, Marcus SC, Silberstein SD et al. Migraine Patients With Cardiovascular Disease and Contraindications: An Analysis of Real-World Claims Data. *J Prim Care Community Health* 2020; 11:2150132720963680. doi: 10.1177/2150132720963680.

12 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Lasmiditan (Migräne Akutbehandlung). Berlin; 5.10.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9833/2023-10-05_AM-RL-XII_Lasmiditan_D-932_TrG.pdf.

miditan auf das Führen von Kraftfahrzeugen verzichtet werden. Die Kosten für Lasmiditan sind etwa zehnfach höher im Vergleich zu den Triptanen.

Versorgungssituation in Deutschland

Die medizinische Behandlung von Patienten mit Migräne in Deutschland ist verbesserungswürdig. In einer großen, für die erwachsene Bevölkerung in Deutschland repräsentativen Studie zeigte sich, dass etwa drei Viertel der Patienten mit Migräne zur Attackenbehandlung verschreibungsfreie Analgetika einnehmen (13). Zu dem gleichen Ergebnis kam eine große retrospektive Beobachtungsstudie in Deutschland, in der nur 21,2 % der Patienten mit Migräne ein Triptan zur Attackenbehandlung verschrieben wurde, 74,2 % dagegen ein Analgetikum bzw. NSAR (14). In einer weiteren epidemiologischen Studie behandelten nur 11 % der Teilnehmer mit Migräne in Deutschland Attacken mit einem Triptan (15). Über ein Drittel der Migränepatienten, die sich in einer deutschen Spezialambulanz vorstellte, hatte zuvor keine Attackenbehandlung gemäß Leitlinien erhalten (16).

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

13 Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache* 2009; 49(1):79–89. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01263.x.

14 Roessler T, Zschocke J, Roehrig A, Friedrichs M, Friedel H, Katsarava Z. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *J Headache Pain* 2020; 21(1):85. doi: 10.1186/s10194-020-01154-x

15 Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 2018; 19(1):10. doi: 10.1186/s10194-018-0839-1.

16 Ziegeler C, Brauns G, Jürgens TP, May A. Shortcomings and missed potentials in the management of migraine patients - experiences from a specialized tertiary care center. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 86. doi: 10.1186/s10194-019-1034-8.

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

Akute Schädigungen der Leber durch Arzneimittel, pflanzliche Heil- und Nahrungsergänzungsmittel

Vermutet man einen akuten Leberschaden durch die Gabe eines Arzneimittels, so pausiert man dieses, wartet die Normalisierung der Leberwerte ab und exponiert den Patienten neu mit diesem Arzneimittel, um den Verdacht zu bestätigen. Natürlich vergisst man dann auch nicht die Meldung der unerwünschten Arzneimittelwirkung an die AkdÄ (<https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung>).

So einfach und eindeutig ist es leider selten. Oft ist der vermutete Zusammenhang zwischen Arzneimittelgabe und Leberschädigung zeitlich nicht eindeutig und/oder eine Besserung der Leberwerte nach Absetzen des Medikamentes lässt auf sich warten. Welche konkurrierenden Ursachen soll man ausschließen, welche Rolle spielen pflanzliche Heilmittel oder Nahrungsergänzungsmittel (herbal and dietary supplements, HDS)? Eine praktisch orientierte Leitlinie wurde zu diesem Thema von der American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines Committee veröffentlicht (1).

Akute Leberschädigung durch Medikamente (DILI, drug induced liver injury)

Die akute Leberschädigung kann entweder direkt (dosisabhängig und vorhersehbar, z. B. durch Paracetamol) oder idiosynkratisch (dosisunabhängig und unvorhersehbar) ausgelöst werden. Ein dritter möglicher Mechanismus ist die indirekte akute Leberschädigung. Ein Medikament aktiviert das Immunsystem des Patienten und führt dann mit einer gewissen Latenz zu einem Leberschaden (z. B. durch Checkpoint-Inhibitoren). Die idiosynkratische DILI ist selten: 14–19 pro 100.000 Einwohner pro Jahr.

Tabelle 1: Klassifikation der DILI (nach (1))

Klassifikation	Direkt hepatotoxisch	Idiosynkratisch hepatotoxisch	Indirekt hepatotoxisch
Inzidenz	häufig	sehr selten	selten
Dosisabhängigkeit	ja	nein	nein
Vorhersagbar	ja	nein	teilweise
Reproduzierbar in Tierversuchen	ja	nein	gewöhnlich nicht
Latenz	Tage	Tage bis Jahre	Monate
Erscheinungsbild	Erhöhung von AST (GOT), ALT (GPT) und ALP, Lebernekrosen, akute Fettleber, knötchenförmige Regeneration	gemischte oder cholestatische Hepatitis, isolierte Cholestase, chronische Hepatitis	immunvermittelte Hepatitis, Fettleber, chronische Hepatitis
Beispiele	Paracetamol Niacin Methotrexat i.v.	Amoxicillin/Clavulansäure Cephalosporine Isoniazid Nitrofurantoin	Checkpointinhibitoren monoklonale Anti-CD20-Antikörper Proteinkinaseinhibitoren
Mechanismus	dosisabhängige intrinsische Hepatotoxizität	idiosynkratische metabolische oder Immunreaktion	indirekter Effekt auf die Leber oder Immunsystem

ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat -Aminotransferase.

Literatur

- Fontana RJ, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel MI, Lee W et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology* 2023; 77(3):1036–65. doi: 10.1002/hep.32689.

Zieschang, M.

Rosien, U.

Ein prominentes Beispiel für Leberschädigung durch pflanzliche Arzneimittel ist in Deutschland der Fall Iberogast®. Aufgrund der Lebertoxizität von Schöllkraut wurde bereits 2008 allen Phytopharmaka mit einer Tagesdosis von mehr als 2,5 mg Chelidonium-Gesamtalkaloiden die Zulassung entzogen. Alle Präparate mit einer niedrigeren Tages-Gesamtdosis, zu denen der 9-Kräuter-Extrakt Iberogast® gehört, mussten in die Produktinformation Warnhinweise zur Lebertoxizität aufnehmen. Dies erfolgte bei Iberogast® aufgrund des Widerstands des Zulassungsinhabers erst zehn Jahre später, nachdem 2018 Fälle von Leberschädigungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Iberogast® (einschließlich eines Leberversagens mit Lebertransplantation und letalem Ausgang) bekannt geworden waren (Quellen: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/schoellkraut.html & Rosien U. Iberogast® verursacht potenziell lebensbedrohliche Leberschäden: Endlich werden Warnhinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation durch Bayer umgesetzt. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2019;46(1):5–7.)

Leberschädigung durch Paracetamol

In den USA werden auf Paracetamol etwa 100.000 Anrufe bei Giftzentralen, 50.000 Besuche in der Notaufnahme und 5000 Tote pro Jahr zurückgeführt. Paracetamol ist dosisabhängig hepatotoxisch in der zwei- bis dreifachen Menge der therapeutischen Dosis. Absichtlich oder auch unabsichtlich – durch Mehreinnahme wegen nicht ausreichender Wirksamkeit – kann es zu schweren Leberschäden führen. Die Toxizität wird verstärkt durch Fasten, Mangelernährung, Alkohol und andere Arzneimittel, die das Cytochrom-P450-System induzieren und dadurch mehr toxische Metabolite entstehen lassen. Histologisch entsteht eine perizentrale Nekrose. Charakteristisch ist eine Einnahme von > 4 g auf einmal, Transaminasen über 1000 U/l in den ersten 24 Stunden nach Einnahme und relativ geringe Erhöhung des Bilirubins. Die prolongierte Erhöhung der INR ist ein schlechtes prognostisches Zeichen. Als Antidot wird N-Acetylcystein (oral oder intravenös) in hohen Dosen möglichst rasch eingesetzt. Treten Symptome eines Leberversagens auf (insbesondere Enzephalopathie), so sterben ein Drittel der Patienten oder benötigen eine Lebertransplantation. Der Rest erholt sich innerhalb von sieben Tagen vollständig.

Idiosynkratische DILI

Als Hauptursachen einer idiosynkratischen DILI gelten Antibiotika und auf das ZNS wirkende oder immunmodulatorische Arzneimittel und Zytostatika, obwohl eine Vielzahl von Substanzen infrage kommen. Bemerkenswert sind geographische Unterschiede: In China, Korea und Singapur sind HDS die Hauptursache für idiosynkratische DILI, während diese in Japan, den USA und Spanien nur für eine Minderheit der Fälle die Ursache darstellen. Amoxicillin-Clavulansäure ist die häufigste Einzelsubstanz in westlichen Ländern. In Asien sind die häufigsten Auslöser Tuberkulostatika (Tabelle 2).

Risikofaktoren

Eigenschaften der Substanzen: Die meisten Substanzen, die eine idiosynkratische DILI auslösen, werden in Dosen von mehr als 50–100 mg pro Tag gegeben. Mehr als 80 % aller zur Lebertransplantation führenden DILI wurden durch Medikamente mit einer Dosierung von mehr als 50 mg/Tag verursacht. Dosisescalation führt zu einem höheren Risiko, Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosisintervalls vermindert das Risiko. Lipophilie, extensive Metabolisierung in der Leber, Hemmung von Gallensäuretransportern und die Kombination vieler hepatotoxischer Substanzen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für DILI.

Eigenschaften der Patienten: Ältere Patienten haben ein höheres Risiko, nehmen aber in der Regel auch mehr Medikamente ein. Im Alter von über 50 Jahren haben Frauen ein zweifach erhöhtes Risiko, unter 50 Jahren sind Männer genauso häufig betroffen. Cotrimoxazol ist die häufigste Einzelsubstanz bei Patienten afroamerikanischer Herkunft, Amoxicillin/Clavulansäure bei Patienten weißer Hautfarbe. Patienten asiatischer Herkunft haben ein höheres Risiko für Tod durch Leberversagen oder Lebertransplantation.

Komorbiditäten und Umweltfaktoren: Übergewicht erhöht das Risiko einer Fettleberhepatitis durch Tamoxifen. Übergewicht, Diabetes, Alkohol und virale Hepatitis sind assoziiert mit einer progressiven Fibrose durch MTX. Wie vorhandene Lebererkrankungen idiosynkratische Reaktionen beeinflussen können, ist nicht bekannt. Erhöhte Transaminasen vor Beginn

einer antituberkulostatischen Therapie stellen ein höheres Risiko als das Alter der Patienten dar.

Genetische Faktoren: Genetische Faktoren, die Enzyme des Medikamentenabbaus beeinflussen, aber auch HLA-Allele werden mit dem Risiko einer idiosynkratischen DILI assoziiert. Die Bestimmung solcher Merkmale ist leider nicht zur Risikoeinschätzung vor der Gabe eines Medikamentes geeignet, da idiosynkratische DILI sehr selten sind. Sie können aber hilfreich werden in der Beurteilung einer Kausalität.

Tabelle 2: TOP 10 der verursachenden Medikamente & HDS nach (1)

USA (n = 899)	Spanien (n = 843)	Lateinamerika (n = 311)	China (n = 927)	Indien (n = 313/1288)
HDS	Amoxicillin/Clavulansäure	Amoxicillin/Clavulansäure	Naturheilmittel	Tuberkulostatika
Amoxicillin/Clavulansäure	Tuberkulostatika	Nitrofurantoin	Rifampicin	Phenytoin
Isoniazid	HDS	Diclofenac	TCM	Dapson
Nitrofurantoin	Ibuprofen	Rifampicin/Isoniazid/ Pyrazinamid	Isoniazid	Olanzapin
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	anabole Steroide	Nimesulide	Pyrazinamid	Carbamazepin
Minocycline Cefazolin	Flutamide Isoniazid	Ibuprofen	He Shou Wu	Cotrimoxazol
Azithromycin	Atorvastatin	Cyproteron	Thiamazol	NSAR
Ciprofloxacin	Diclofenac	Carbamazepin	Propylthiouracil	Atorvastatin
Levofloxacin	Ticlopidin	Methyldopa	Atorvastatin	Leflunomid
		Atorvastatin	Methotrexat	ayurvedische Medizin

Diagnose

DILI ist eine Ausschlussdiagnose. Die genaue Anamnese der Einnahme von Arzneimitteln, von Nahrungsergänzungsmitteln, aber auch von pflanzlichen Heilmitteln ist unerlässlich. Die Bestimmung von GOT (AST), GPT (ALT) und alkalischer Phosphatase, direktem und gesamten Bilirubin ist indiziert. Serumalbumin und INR sind Marker der Schwere des Leberschadens.

Ein klinisch signifikantes DILI wird folgendermaßen definiert:

1. GOT oder GPT 5 x über Normalbereich oder ALP 2 x über Normalbereich.

oder

2. Serumbilirubin > 2,5 mg/dl zusammen mit Erhöhungen von GOT, GPT oder ALP

oder

3. INR > 1,5 mit Erhöhung von GOT, GPT und ALP.

Arzneimittelanamnese

Die genauen Einnahmezeiträume aller infrage kommenden Substanzen sollten erfragt und mit dem Verlauf der Leberwerte in Beziehung gebracht werden. Dies gilt insbesondere für Absetzversuche und Reexposition. Normalerweise beginnt eine Reaktion innerhalb von sechs Monaten nach Beginn der Medikation, obwohl auch längere Zeiträume möglich sind. Topisch zu applizierende Arzneimittel lösen fast nie ein DILI aus.

Laboruntersuchungen

GOT- und GPT-Erhöhungen sprechen für eine primär hepatozelluläre Schädigung. Eine Erhöhung der ALP für eine cholestatische Form der Schädigung. Gemischte Formen sind auch möglich.

Ausschluss anderer Ursachen

Bei Patienten mit DILI sollte eine akute virale Hepatitis ausgeschlossen werden. Dazu gehören insbesondere Hepatitis A, B, C und E (Tabelle 3). Bei jüngeren Patienten sollte man auch an einen Morbus Wilson denken. Bei Patienten mit Sepsis, Herzinsuffizienz und/oder Schock normalisieren sich die Transaminasen normalerweise rasch nach Besserung des Zustandes ohne große Erhöhungen des Bilirubins. Antimitochondriale Antikörper (AMA, ggf. SP 100-Antikörper) sollten insbesondere bei cholestatischen Verlaufsformen bestimmt werden. Ist die GOT deutlich höher als die GPT, sollte eine alkoholinduzierte Leberschädigung in Betracht gezogen werden. Zumindest sollte ein Ultraschall der Leber durchgeführt werden, bei unklarem Herdbefund eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel, bei führender Cholestase, sofern klinisch eine sklerosierende Cholangitis oder ein Abflusshindernis als Differenzialdiagnose infrage kommt, eine MR-Cholangiografie (Tabelle 3).

Die Besserung der Leberwerte nach Absetzen des vermuteten Agens ist wichtig für die Diagnose eines DILI. Unter *LiverTox* (siehe Seitenrand) kann recherchiert werden, wie häufig mit der verdächtigten Substanz schon ein DILI gemeldet wurde.

LiverTox ist eine englischsprachige Datenbank des National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, die aktuelle Informationen über Diagnose, Ursache, Häufigkeit, klinische Symptomatik und Behandlung von Leberschäden bietet, die auf verschreibungspflichtige Arzneimittel sowie ausgewählte pflanzliche Mittel und Nahrungsergänzungsmittel zurückzuführen sind. Informationen über ein bestimmtes Arzneimittel oder ein Nahrungsergänzungsmittel finden Sie, indem Sie den Namen des Medikaments oder Nahrungsergänzungsmittels in die Suchmaske eingeben oder indem Sie die alphabetische Liste der Wirkstoffe durchsuchen:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

Tabelle 3: Empfohlene Diagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen (Auswahl nach (1))

Hepatozelluläre oder gemischte Leberschädigung		Cholestatische Leberschädigung	
Andere mögliche Ursachen	Diagnostik	Andere mögliche Ursachen	Diagnostik
virale Hepatitis	Hepatitis A (IgM), Hepatitis B (HBsAg, anti-HBc-IgM), Hepatitis E (IgM/RNA), Hepatitis C (HCV-RNA), Cytomegalie-Virus (CMV-PCR), Epstein-Barr-Virus (EBV-PCR), Herpes simplex-Virus (HSV-PCR)	Choledocholithiasis	US
Autoimmunhepatitis	ANA, ASMA, IgG, Leberbiopsie	akute Cholangitis	AMA, Leberbiopsie
alkoholische Hepatitis	bestätigte Anamnese des Alkoholkonsums, AST > 2 x ALT, Serum-PEth, EtG im Urin	Gallenwegsstenosen (z. B. sklerosierende Cholangitis)	Cholangiographie
Morbus Wilson	Coeruloplasmin, ALP : Gesamtbilirubin < 4, AST : ALT > 2,2	Tumore von Pankreas oder Galle	CT oder MRT
Alpha-1-Antitrypsinmangel	Alpha-1-Antitrypsin	Cholestase bei totaler parenteraler Ernährung	Anamnese
hereditäre Hämochromatose	Ferritin, Transferrinsättigung	Knochenerkrankung	ALP (ggf. Isoenzyme)
Zöliäkie	Anti-tTG-IgA		
Rhabdomyolyse	CK		
Hypothyreose/ thyreotoxische Krise	TSH, freies T4 und T3		

ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AMA: antimitochondriale Antikörper; ANA: Antinukleäre Antikörper; ASMA: Glatte Muskulatur-Antikörper; AST: Aspartat -Aminotransferase; Anti-tTG-IgA: Anti-Tissue-Transglutaminase-IgA; CK, Creatinkinase; CT: Computertomographie; EtG: Ethylglucuronid; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immun-globulin M; MRT: Magnetresonanztomographie; PEth: Phosphatidylethanol; RNA: Ribonukleinsäure; T3: Triiodthyronin; T4: Thyroxin; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; tTG: Tissue-Transglutaminase; US: Ultraschall.

Ein ausführlicher Algorithmus für die Diagnostik ist hier verfügbar:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9936988/>.

Leberbiopsie

Normalerweise wird die Diagnose eines DILI ohne eine Leberbiopsie gestellt. Bei Unsicherheiten kann diese jedoch erforderlich werden. Manche Arzneimittel haben charakteristische histologische Schädigungsmuster, die gut erkennbar sind. Meist sind die Veränderungen jedoch unspezifisch. Bei fehlender Besserung der Leberwerte nach Absetzen kann durch eine Biopsie das Ausmaß der Schädigung histologisch genauer beurteilt und Hinweise auf konkurrierende Ursachen gefunden werden.

30–50 % der DILI zeigen eine akute hepatozelluläre Schädigung mit Zeichen der Entzündung und Nekrosen. Besonders schwierig ist die Unterscheidung einer medikamenteninduzierten autoimmunen Hepatitis von idiopathischer Autoimmunhepatitis. Der Nachweis einer vorbestehenden Fibrose kann die Diagnose einer idiopathischen Autoimmunhepatitis stützen. Zunehmend werden Fälle von DILI durch Checkpoint-Inhibitoren (ICI) gemeldet. 70 % dieser Patienten zeigen eine panlobuläre Hepatitis, 30 % centrilobuläre Koagulationsnekrosen. Ikterus und Leberversagen sind dabei selten.

Cholestatische Verlaufsformen können sich als blande Cholestase, als Cholestase mit lobulärer Entzündung und als chronische Entzündung mit schweren Schäden der Gallengänge bis hin zum Verlust derselben manifestieren.

Schwere der Krankheit und Prognose

Eine Leberbiopsie hilft bei der Prognosestellung (z. B. bei hohen Transaminasen oder eingeschränkter Syntheseleistung). Das Ausmaß der Nekrosen und starke duktale Reaktionen sprechen für eine schlechte, der Nachweis von Eosinophilen und Granulomen eher für eine gute Prognose. Ein chronisches DILI wird meistens als Persistenz der Leberschädigung > 6 Monate definiert, kann aber auch durch den histologischen Nachweis einer signifikanten Fibrose oder Zirrhose erkannt werden.

Beurteilung der Kausalität

1. Scoresysteme zur Bewertung der Kausalität

- A. *Roussel-Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)*: –9 bis +14 Punkte. Fragen nach Beginn und Beendigung der Medikation, Beginn der Leberschädigung, Unterscheidung hepatozellulärer oder cholestatischer Form, konkurrierender Ursachen der Leberschädigung ausgeschlossen, Reexposition, ob von der Substanz schon Leberschäden bekannt sind, nach weiterer Medikation. Einteilung dann in sicher, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich und ausgeschlossen (2).
- B. *Maria-Victorino Clinical Diagnostic Scale (CDS)*: Ähnlich wie RUCAM ohne die Berücksichtigung weiterer Medikation, zusätzlich aber Frage nach extrahepatischen Manifestationen, wird in der Praxis selten angewendet, da dem RUCAM unterlegen (3).
- C. *Digestive Disease Week-Japan 2004 Score (DDW-J)* ist eine Modifikation des RUCAM Score in dem zusätzlich ein Lymphozyten-Stimulationstest und eine periphere Eosinophilie bewertet werden. Wird nur in Japan benutzt, unter anderem da gut reproduzierbare Lymphozytenstimulationstests nicht weit verbreitet sind (und teuer) (4).

2 Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci* 2015; 17(1). doi: 10.3390/ijms17010014.

3 Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, La Sanchez De Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33(1):123–30. doi: 10.1053/jhep.2001.20645.

4 Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K et al. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(9):984–8. doi: 10.1002/pds.3603.

D. *RECAM*: Mit online Zugang (<http://dilirecam.com>). Von –6 bis +20 Punkten. Scheint mindestens so gut wie RUCAM zu sein, legt noch mehr Wert auf den Ausschluss konkurrierender Ursachen (5).

2. Strukturierte Expertenmeinung

Semiquantitative Skala, die vom DILI-Netzwerk entwickelt wurde und den Vorteil hat, auch eher atypische Fälle zu erwischen. Dieser Ansatz hat sich als ebenso nützlich erwiesen wie der RUCAM, obwohl Expertenmeinungen in der klinischen Routinepraxis selten verfügbar sind (6).

Grenzen der Kausalitätsbewertung

Folgende Aspekte erschweren in der Praxis die Bewertung der Kausalität bei DILI: Patienten nehmen in der Regel mehrere Arzneimittel gleichzeitig ein bzw. mehrere Arzneimittel werden gleichzeitig begonnen (z. B. Tuberkulostatika). Für HDS sind häufig die Dosis und die genaue Zusammensetzung nicht eindeutig definiert. Eine vorher schon bestehende Lebererkrankung kann den Verlauf beeinflussen.

Als Limitationen des RUCAM-Scores gelten unter anderem, dass er aus einem Set von Reexpositionsfällen entwickelt wurde und daher bestimmte Fragen unterrepräsentiert gewesen sein können. Zudem müssen HCV und HEV nicht ausgeschlossen werden. Für Patienten mit chronischer vorbestehender Lebererkrankung ist der Score nicht konzipiert.

RECAM könnte, da er online durchführbar ist, der neue Standard werden, wurde aber bisher nur in Spanien und den USA getestet. Ebenfalls noch nicht häufig getestet wurde er bei HDS.

Natürlicher Verlauf von idiosynkratischen DILI

Die meisten DILI treten 2–24 Wochen nach Einnahme auf, selten später als sechs Monate. 50 % haben eine hepatozelluläre Schädigung, der Rest verteilt sich auf cholestatische Schäden und Mischformen. Schlechte Prognosefaktoren sind hohes Bilirubin, hohe INR und niedriges Albumin bei Erstvorstellung sowie eine schon vorbekannte Lebererkrankung. Einige Zeichen wie Granulome und Eosinophilie in der Leberbiopsie sprechen eher für einen günstigen Verlauf.

Von einem chronischen DILI spricht man, wenn Erhöhungen der Leberwerte, und/oder radiologische oder histologische Zeichen einer Leberschädigung nach 6–12 Monaten noch persistieren.

Therapie des idiosynkratischen DILI (Zusammenfassung)

- Allgemein unterstützende Maßnahmen bei der Therapie des idiosynkratischen DILI sind Antiemetika, Analgetika, antipruriginöse Arzneimittel und parenteraler Flüssigkeitsersatz.
- Die Krankenhausaufnahme ist indiziert bei schwerer Übelkeit und Erbrechen, Gerinnungsstörungen oder Zeichen der Enzephalopathie.
- Eine 3-Tages-Therapie mit N-Acetylcystein (NAC) sollte bei Patienten mit akutem Leberversagen überlegt werden.
- Methylprednisolon mit 1 mg/kg KG wird oft bei Patienten mit Hypersensitivitätsreak-

5 Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, Bjornsson ES, Aithal GP, Barnhart H et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology* 2022; 76(1):18–31. doi: 10.1002/hep.32327.

6 Hayashi PH, Barnhart HX, Fontana RJ, Chalasani N, Davern TJ, Talwalkar JA et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). *Liver Int* 2015; 35(5):1623–32. doi: 10.1111/liv.12540.

tionen eingesetzt, z.B. beim DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome) sowie beim Auftreten unter Checkpoint-Inhibitoren oder Tyrosinkinase-Inhibitoren.

- Ursodesoxycholsäure kann gegen den Juckreiz helfen.
- Eine spezifische medikamentöse Therapie ist nur in Sonderfällen indiziert: L-Carnitin bei Valproat-Toxizität bei Kindern, Cholestyramin zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs bei Leflunomid.

Frühe Diagnose des DILI

Patienten, die ein Arzneimittel mit einer moderaten bis hohen Wahrscheinlichkeit einer Leberschädigung einnehmen, sollten unter der laufenden Medikation überwacht werden. Die Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation zur Überwachung der verordneten Arzneimittel sollten befolgt werden.

Beispiele zur Überwachung einzelner Medikamente

Isoniazid

Monatliche Tests werden nur für Patienten mit vorbekannter Lebererkrankung, viraler Hepatitis, schwerem Alkoholkonsum, HIV-Infektion, anderen hepatotoxischen Medikamenten und Schwangerschaft angeraten. In der deutschen Fachinformation werden regelmäßige Kontrollen der Leberwerte ohne genaues Zeitintervall empfohlen. Außerdem sollen die Patienten bei Zeichen der Leberschädigung wie Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen die Einnahme pausieren und sich unverzüglich ärztlich untersuchen lassen (7). Zudem muss bei der Kombinationstherapie der Tuberkulose die additive hepatotoxische Wirkung der eingesetzten Kombinationspartner beachtet werden. Während der Behandlung sollten die Patienten keinen Alkohol zu sich nehmen.

⁷ Esteve Pharmaceuticals GmbH. Fachinformation "Isozid® 100 mg"; November 2021.

Methotrexat

Risikofaktoren für Langzeitschäden der Leber durch Methotrexat sind Alkohol, vorbestehende Lebererkrankung, Diabetes, Hyperlipidämie und Übergewicht.

Das American College of Rheumatology empfiehlt Laborwerte zu Beginn zu kontrollieren, dann alle 2–4 Wochen in den ersten drei Monaten und alle 8–12 Wochen nach 3–6 Monaten und später vierteljährlich. Zumindest nach Gesamteinnahme von mehr als 3,5–4 g kumulativer Gesamtdosis werden eine Elastographie und/oder eine Leberbiopsie für alle Patienten vorgeschlagen. In der deutschen Fachinformation Methotrexat-haltiger Arzneimittel wird empfohlen, vor Therapiebeginn die Kontrolle durchzuführen von u. a. Leberenzymen, Bilirubin und Serumalbumin sowie die Untersuchung der Hepatitis-Serologie (A, B, C). Während der Therapie (in den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann zweiwöchentlich für den nächsten Monat; danach, abhängig von der Leukozytenzahl und der Stabilität des Patienten, ca. monatlich) sollen unter anderem Leberfunktionstests erfolgen und die Behandlung abgebrochen werden, wenn anhaltende oder signifikante Anomalien bei Leberfunktionstests, anderen nichtinvasiven Untersuchungen der Leberfibrose oder Leberbiopsien vorliegen. Bei Dosierungsänderung oder aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel (z. B. durch Dehydratation) gesteigerter Toxizität von Methotrexat kann auch eine häufigere Untersuchung erforderlich sein. Während der Methotrexat-Therapie sollen Pa-

tienten keine zusätzlichen hepatotoxischen oder potenziell hepatotoxischen Arzneimittel einnehmen und auf Alkohol verzichten bzw. den Alkoholkonsum deutlich einschränken (8).

Statine

Selbstlimitierende Transaminasenerhöhungen sind häufig, schwere Leberschäden sehr selten. Nur 1,8 % aller DILI über einen Zeitraum von acht Jahren waren auf diese Medikamentengruppe zurückzuführen. Aus diesem Grund wird zwar auch eine Laborkontrolle vor Einsatz der Statine, unter laufender Therapie aber nur bei Symptomen empfohlen. Statine sollten bei bekannter Leberzirrhose wegen des hepatischen Metabolismus nur in Absprache mit einem Hepatologen angewendet werden.

In der deutschen Fachinformation statinhaltiger Arzneimittel werden Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach, wenn klinisch angezeigt. Eine zusätzliche Bestimmung sollte vor einer Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung und danach regelmäßig (z. B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die erhöhte Transaminasen entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und dann häufiger durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollten Statine abgesetzt werden. Es sollte beachtet werden, dass GPT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von GPT und Creatinkinase (CK) ein Hinweis auf eine Myopathie sein (9).

DILI bei Immuntherapie

Checkpoint-Inhibitoren (wie z. B. Atezolizumab, Avelumab, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab) werden bei mehr als 50 % aller Patienten mit soliden Organumoren eingesetzt. Eine immunvermittelte Hepatitis tritt je nach Studie in 1–15 % der Behandlungen auf und ist in den Fachinformationen als häufige Nebenwirkung aufgeführt (10, 11). Die meisten Patienten entwickeln eine asymptomatische Transaminasenerhöhung in den ersten 6–12 Wochen der Therapie. Dabei ist differenzialdiagnostisch öfter eine Metastasierung die Ursache als eine Leberschädigung durch die Arzneimittel. Bei geringen Transaminasenerhöhungen (GPT 1–3 x des Normwertes und oder Bilirubin zwischen 1 und 1,5 des oberen Normwertes) kann die Therapie mit häufigeren Kontrollen fortgesetzt werden. Bei mittelgradigen Erhöhungen (GPT 3–5 x erhöht und/oder Bilirubin 1,5–3 x des unteren Normwertes) muss die Therapie unterbrochen und Kortikosteroide i.v. (1–1,5 mg/kg KG) gegeben werden, in therapierefraktären Fällen sollten auch Azathioprin oder Mycophenolatmofetil eingesetzt werden. Bei höheren Werten sollte der Checkpoint-Inhibitor nicht wieder verordnet werden (Tabelle 4).

Durch HDS verursachte Leberschäden

Nach dem DILIN-Register sind 20 % aller akuten Leberschäden durch Nahrungsergänzungsmittel oder pflanzliche Heilmittel (HDS) verursacht. Nahrungsergänzungsmittel können beabsichtigt oder unbeabsichtigt nicht deklarierte Zusatzstoffe beinhalten. Sowohl pflanzliche Beimischungen als auch Verunreinigungen durch Chemikalien, Schwermetalle oder Pestizide sind möglich. Ein Beispiel ist die Beimischung von Sildenafil bei Potenz-

8 Hexal AG. Fachinformation "MTX Hexal® Tabletten"; Februar 2023.

9 AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation "Simvastatin AbZ 80 mg Filmtabletten"; März 2023.

10 Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation "Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung"; Oktober 2023.

11 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung"; August 2023.

Tabelle 4: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung bei immunvermittelter Hepatitis am Beispiel von Nivolumab und Pembrolizumab (nach (10, 11))

Arzneimittel	Schweregrad ¹	Modifikation der Behandlung
Nivolumab	Erhöhung der AST, ALT oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Kortikosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	dauerhaftes Absetzen
Pembrolizumab	Grad 2 mit > 3- bis 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem ULN oder > 1,5- bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem ULN	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben ²
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem ULN oder > 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem ULN	dauerhaftes Absetzen
	bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50-prozentigen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen

¹Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
²Die Behandlung ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis nicht auf Grad 0–1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.
 ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: oberer Normwert.

mitteln. Bei manchen pflanzlichen Mitteln ist die Zusammensetzung und die Menge der Wirkstoffe nicht gut standardisierbar. Außerdem fällt der erste Verdacht selten auf pflanzliche Heil- oder Nahrungsergänzungsmittel, da sie allgemein als unschädliche Naturprodukte wahrgenommen werden.

Viele Beispiele von Hepatotoxizität der HDS kommen von Zubereitungen mit vielen verschiedenen Inhaltsstoffen. Einigen Substanzen konnten spezielle Schädigungsprofile zugeordnet werden. So haben Polyphenolcatechine aus grünem Tee Fälle von hepatozellulärer Schädigung ausgelöst, die eine starke Assoziation zu HLA-B*35:01 zeigten. Mit demselben HLA ist Hepatotoxizität bei HAN-Chinesen mit Polygonum multiflorum vergesellschaftet, was gerne zur Steigerung der Fruchtbarkeit eingenommen wird.

HDS-Leberschäden verlaufen öfter tödlich oder benötigen eine Transplantation als durch chemische oder biologische Arzneimittel ausgelöste DILI. Dies könnte vielleicht darauf beruhen, dass die Diagnose oft erst verspätet gestellt wird. Werden die HDS bei DILI abgesetzt, erholen sich 80 % der Patienten ohne bleibende Leberschäden. Patienten mit akutem Leberversagen sollten in ein Transplantationszentrum verlegt werden, da die Chance einer Erholung lediglich 25 % beträgt.

Ausblick

Bessere diagnostische und prognostische Biomarker sind wünschenswert ebenso wie verlässliche Kausalitätsbeurteilungen und ein tieferes Verständnis der Pathogenese der Leberschädigungen.

Sensitivere Marker werden zurzeit untersucht (GLDH, mRNA 122, Serumzytokeratin 18 (CK18) und durch Caspase gespaltenes CK18). Lymphozytentests der Patienten mit dem verdächtigsten Medikament waren bis jetzt nicht wegweisend, Tests mit zirkulierenden Makrophagen und menschlichen Leberorganoiden sind bisher nicht standardisiert.

Key Points für die Praxis

- Direkte Hepatotoxine wie Paracetamol können bei fast allen exponierten Personen Leberschäden verursachen, sobald eine Schwellendosis oder die Dauer der Anwendung überschritten wird. Schädigungen durch indirekte Hepatotoxine entstehen unabhängig von der verabreichten Dosis und haben eine variable Latenzzeit und Erscheinungsformen.
- Die idiosynkratische DILI ist weitgehend unabhängig von der Dosis und der Dauer der Einnahme und zeichnet sich durch eine geringe Inzidenz (14–19/100.000 Personen pro Jahr) und eine variable Latenzzeit aus. Es wird angenommen, dass sie durch eine aberrante adaptive Immunantwort auf das Arzneimittel und/oder seine Metaboliten entsteht.
- Antibiotika, Arzneimittel mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem und entzündungshemmende Arzneimittel verursachen weltweit am häufigsten ein DILI. In einigen asiatischen Ländern sind allerdings HDS häufiger ursächlich, die zunehmend auch in westlichen Ländern eingesetzt werden.
- Die Tagesdosis eines Arzneimittels, seine Lipophilie und das Ausmaß des hepatischen Metabolismus beeinflussen das Risiko für DILI.
- Es liegen nicht genügend Daten vor, um Alter, Geschlecht, Rasse und ethnische Zugehörigkeit als zuverlässige Risikofaktoren für DILI zu bestätigen. Einige Arzneimittel verursachen jedoch eher DILI bei älteren Personen (z. B. Amoxicillin-Clavulansäure, Isoniazid), andere eher bei Kindern (Valproat, Minocyclin).
- Komorbiditäten wie Fettleibigkeit und Diabetes sind mit einer erhöhten Inzidenz und Schwere der DILI assoziiert. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung besteht ein erhöhtes Risiko für DILI durch bestimmte Arzneimittel (z. B. Methotrexat, Tuberkulose-Therapie).
- Eine klinisch signifikante DILI ist in der Regel definiert als eines der folgenden Kriterien: (1) Serum-AST oder -ALT $> 5 \times$ ULN oder -ALP $> 2 \times$ ULN (oder Ausgangswert vor der Behandlung, wenn der Ausgangswert abnormal ist) bei zwei verschiedenen Gelegenheiten; (2) Gesamtserumbilirubin $> 2,5$ mg/dl zusammen mit einem erhöhten AST-, ALT- oder ALP-Wert; oder (3) INR $> 1,5$ mit erhöhtem AST-, ALT- oder ALP-Wert.
- Eine chronische Leberschädigung, die länger als 6–12 Monate anhält, wird bei 10–20 % der Patienten mit DILI beobachtet und kann häufiger bei cholestatischen DILI auftreten.
- Die meisten hepatotoxischen Arzneimittel führen innerhalb der ersten sechs Monaten zu Leberschäden, gelegentlich gibt es jedoch längere Latenzzeiten oder sie können sogar nach Absetzen auftreten (z. B. Amoxicillin-Clavulansäure). Daher sollte die Untersuchung eines Patienten mit Verdacht auf eine DILI eine detaillierte Anamnese der Medikation (inklusive HDS) innerhalb der letzten 180 Tage vor der Vorstellung umfassen.
- Der Ausschluss alternativer Ursachen für eine Leberschädigung ist in allen DILI-Fällen erforderlich, einschließlich der Untersuchung auf Virushepatitis, metabolische Lebererkrankungen, Autoimmunhepatitis und Erkrankungen der Pankreas und Gallenblase. Eine Leberbiopsie ist nicht erforderlich, um die Diagnose einer idiosynkratischen DILI zu stellen, kann aber bei DILI-Fällen mit schwerem oder langwierigem Verlauf und bei diagnostischer Unsicherheit sinnvoll sein.
- **LiverTox** gibt einen Überblick über die veröffentlichte Literatur zu Leberschäden durch über 1000 Arzneimittel und mehr als 60 HDS.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg

Vitamin-D3-Überdosierung nach Anwendung exzessiver Dosen im Rahmen des Coimbra-Protokolls

Der AkdÄ wurde erneut ein Fall einer Vitamin-D3-Überdosierung nach Anwendung einer exzessiven Dosierung gemeldet: Ein 65-jähriger Patient hatte über ein halbes Jahr 60.000 IE Vitamin D3 pro Tag zur Behandlung einer Multiplen Sklerose eingenommen und dann ein akutes Nierenversagen bei Hyperkalziämie entwickelt (Vitamin D-25-OH: 276,6 ng/ml; Kalzium: 3,2 mmol/l; eGFR: 43 ml/min). Verschiedene andere Ursachen wurden ausgeschlossen. Als Begleiterkrankung bestand eine arterielle Hypertonie, die mit Candesartan behandelt wurde. Nach Absetzen von Vitamin D3 und entsprechender Behandlung erholte sich der Patient vollständig.

Bereits in der Vergangenheit warnte die AkdÄ wiederholt vor den Risiken einer unkontrollierten Anwendung großer Mengen von Vitamin D3 über einen längeren Zeitraum (1–3). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) nennt als Schätzwert für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese bei Erwachsenen 800 IE/d (4). Die Europäische Lebensmittelbehörde hat als sichere Obergrenze 4000 IE/d für Heranwachsende und Erwachsene festgelegt (5). Basierend auf neuen Studien sind keine gesundheitlichen Risiken bei gelegentlicher Einnahme in dieser Höhe zu erwarten (6). Hochdosierte Vitamin-D3-haltige Präparate sollten nur bei einer vorliegenden Indikation unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden (3). Werden längerfristig höhere Dosierungen angewendet, kann eine Hypervitaminose mit Hyperkalziämie resultieren (6). Wegen der langen Halbwertszeit von Vitamin D können die Nebenwirkungen auch nach Absetzen noch lange andauern (7).

Im vorliegenden Fall wurde das hochdosierte Vitamin D3 im Rahmen des sogenannten „Coimbra-Protokolls“ zur Behandlung von Multipler Sklerose angewendet. Dabei handelt es sich um einen wissenschaftlich nicht belegten Therapieansatz, bei dem neben weiteren Nahrungsergänzungsmitteln und Stressprävention teilweise exzessive Mengen von Vitamin D3 bei Autoimmunerkrankungen angewendet werden (8). Theoretischer Hintergrund ist eine angenommene „individuelle Vitamin-D-Resistenz“, die durch Anwendung hoher Dosen von Vitamin D3 überwunden werden soll (8). Dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechende Studien, die die Wirksamkeit und insbesondere die Sicherheit von hochdosiertem Vitamin D3 bei Multipler Sklerose belegen, liegen bislang nicht vor (9).

Da Wirksamkeit und Sicherheit des Coimbra-Protokolls nicht belegt sind und die Anwendung von hochdosiertem Vitamin D3 nicht im Rahmen einer klinischen Studie erfolgt und potenziell gefährlich ist, rät die AkdÄ von dieser Behandlung ab. Grundsätzlich sollte Vitamin D3 ohne wissenschaftlich belegte Indikation und ohne ärztliche Begleitung nicht in hoher Dosierung angewendet werden.

Dieser Beitrag wurde bereits am 11.10.2023 als Drug Safety Mail an die Abonnenten dieses Newsletters versendet. Bei Interesse: <https://www.akdae.de/service/newsletter>.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Hyperkalziämie durch Überdosierung von Vitamin D; Drug Safety Mail 2017-42. Berlin; 30.11.2017. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2017-42>.
- 2 Zieschang M. Risiko einer Hyperkalziämie bei unkontrollierter Einnahme von Vitamin D. Arzneiverordnung in der Praxis 2021; 48(1-2):36–8.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank: Vitamin-D3-Überdosierung bei einem Säugling. Deutsches Ärzteblatt 2022; 119(35-36):A-1486-1487.
- 4 Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Vitamin D [Stand: 20.09.2023]. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/>.
- 5 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. EFSA Journal 2012; 10(7):2813. Verfügbar unter: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2813>.
- 6 Bundesinstitut für Risikobewertung. Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig; Stellungnahme Nr. 035/2020. Berlin; 31.7.2020. Verfügbar unter: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-einnahme-hochdosierter-nahrungsergaenzungsmittel-unnoetig.pdf>.
- 7 Mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Dekristol® 20000 I.E.; September 2015.
- 8 Coimbraprotokoll gemeinnützige UG. CoimbraProtokoll [Stand: 28.08.2023]. Verfügbar unter: <https://coimbraprotokoll.de/>.
- 9 Arznei-Telegramm. Exzessive Vitamin-D-Dosen: "Coimbra-Protokoll" bei multipler Sklerose. Arznei-Telegramm 2023; 54:30.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
akdae@baek.de

Neues zu Terbutalin

Zu Terbutalin-haltigen Arzneimitteln wurde 2022 ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren (nach Art. 107e der Richtlinie 2001/83/EG) durchgeführt (1). Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde beschlossen, dass die Produktinformation Terbutalin-haltiger Arzneimittel mit den Darreichungsformen Pulver zur Inhalation und Lösung für einen Vernebler dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen sind.

Angesichts der verfügbaren Daten, die in der wissenschaftlichen Literatur aus klinischen Studien und großen bevölkerungsbezogenen Beobachtungsstudien veröffentlicht wurden, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus war der PRAC der Ansicht, dass eine übermäßige Anwendung von Terbutalin-haltigen Arzneimitteln zur Bedarfstherapie mit einer Verschlechterung des Asthmas und dem Risiko lebensbedrohlicher Asthma-Exazerbationen einhergeht. Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass die alleinige Versorgung von Asthmapatienten mit Terbutalin die zugrunde liegende entzündliche Erkrankung unbehandelt lässt und die Patienten einem Terbutalin-Übergebrauch mit seinen ungünstigen Folgen aussetzt.

Daher wurde empfohlen, in der Produktinformation auf die Risiken einer übermäßigen Anwendung von Terbutalin für Patienten und medizinisches Fachpersonal hinzuweisen und von einer Terbutalin-Monotherapie bei intermittierendem/leichtem Asthma abzuraten (Kasten 1).

Kasten 1: Änderung der Fachinformation Terbutalin-haltiger Arzneimittel (Pulver zur Inhalation und Lösung für einen Vernebler) am Beispiel von Aerodur Turbohaler®, Stand: Februar 2023

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Änderungen fett gekennzeichnet)

Patienten, denen eine regelmäßige entzündungshemmende Therapie verschrieben wird, sollten darauf hingewiesen werden, ihre entzündungshemmenden Arzneimittel auch dann weiter einzunehmen, wenn die Symptome nachlassen und sie Aerodur Turbohaler® nicht benötigen.

Wenn ein zuvor wirksames Dosierungsschema nicht mehr die gleiche Linderung der Symptome bewirkt, sollte der Patient so schnell wie möglich ärztlichen Rat einholen, da dies ein Zeichen für eine Verschlechterung des Asthmas sein könnte und eine Neubewertung der Asthmatherapie **erfordert***.

Die übermäßige Anwendung von kurz wirksamen Beta-Agonisten kann das Fortschreiten der Grunderkrankung verschleiern und zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle beitragen, was zu einem erhöhten Risiko schwerer Asthma-Exazerbationen und Mortalität führt.

Patienten, die mehr als zweimal pro Woche zusätzliches Terbutalin „nach Bedarf“ einnehmen, sollten hinsichtlich einer angemessenen Behandlungsanpassung erneut untersucht werden, da bei diesen Patienten das Risiko einer Überdosierung von Terbutalin besteht.

*zuvor: wiederholte Inhalationen von Beta-2-Agonisten dann die eine Neubewertung der Asthmatherapie nicht verzögern dürfen

Dalhoff, K.

Literatur

1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Umsetzung des einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/716098/2022 vom 15.09.2022 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff Terbutalin. Bonn; 21.02.2023. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Periodic-Safety-Update-Reports_PSURs/PSUR-Single-Assessment/Anlagen/s-z/Terbutalin-CMDh-Beschluss.html.

Die Gebrauchsinformation wurde entsprechend aktualisiert und ergänzt.

Andere SABA

Auch wenn die Änderung nur Terbutalin-haltige Arzneimittel betrifft, gelten die aufgelisteten Risiken auch für die restlichen kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Short-acting beta2-agonists, SABA) Fenoterol und Salbutamol.

Fazit für die Praxis

Die Risiken der Monotherapie des Asthmas mit kurzwirksamen Beta-Agonisten (SABA) beim Asthma sind seit den 1980er Jahren hinreichend bekannt (2). Damals wurde eine Assoziation der Verordnung von Fenoterol mit einer erhöhten Anzahl von Todesfällen bei schwerem Asthma beobachtet. Es handelt sich um einen Klasseneffekt, der sich vor allem bei zu häufiger Anwendung in Monotherapie zeigt. Die Patienten fühlen sich nach der Inhalation symptomatisch besser, da sie den schnellen Effekt des Inhalierens sofort bemerken, während die inhalativen Kortikosteroide (ICS), die im Gegensatz zu den Beta-Agonisten auf die zugrundeliegende Asthma-Entzündung wirken, keinen Soforteffekt aufweisen. Dies kann dazu führen, dass Patienten alle 1–2 Stunden mit SABA inhalieren, aber das einzig kausal wirksame ICS vergessen. Auch Ängste vor der topischen Kortisonanwendung spielen eine Rolle. Daraus resultieren dann Verschleierungseffekte mit unter Umständen deletären Folgen wie Asthma-Exazerbationen und proarrhythmische Nebenwirkungen, die insbesondere bei kardiovaskulärer Komorbidität und Hypokaliämien zu beachten sind. Die nachteiligen Effekte eines Übergebrauchs von SABA auch bei mildem Asthma wurde kürzlich in einer großen schwedischen Kohortenstudie bestätigt (3).

In Deutschland ist nur noch ein einziges Terbutalin-haltiges Arzneimittel verfügbar. In der aktuellen Auflage der NVL Asthma (4) ist die Monotherapie mit SABA nur noch als Option auf Stufe 1 (reine Bedarfstherapie) bei maximal zweimal wöchentlicher Anwendung gelistet; ansonsten wird auf dieser Stufe die Fixkombination aus Formoterol/ICS empfohlen, die eine ausreichende Versorgung mit der antientzündlichen Komponente gewährleistet. Deren Überlegenheit in der Bedarfstherapie hinsichtlich der Vermeidung von Asthma-Exazerbationen zeigte sich auch in einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse (5). In der internationalen Asthma-Leitlinie GINA wird von einer Monotherapie mit SABA generell zugunsten der Fixkombination abgeraten (6). Hierdurch können die Risiken einer Monotherapie mit Beta-Agonisten beim Asthma am sichersten vermieden werden.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- 2 Pearce N, Grainger J, Atkinson M, Crane J, Burgess C, Culling C et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. *Thorax* 1990; 45(3):170-5. doi: 10.1136/thx.45.3.170.
- 3 Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β 2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020; 55(4). doi: 10.1183/13993003.01872-2019.
- 4 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung. 4. Auflage; Version 1; 2020. doi: 10.6101/AZQ/000469. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma>.
- 5 Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, Fries A, Gowell M, Yasmin F et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5(5): CD013518. doi: 10.1002/14651858.CD013518.pub2.
- 6 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). Juli 2023. Verfügbar unter: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff, Lübeck
k.dalhoff@gmx.de

Guillain-Barré-Syndrom nach Impfungen

Fallberichte

Der AkdÄ wurde der Fall einer 66-jährigen Patientin berichtet, bei der neun Tage nach einer ersten Impfung mit Shingrix® zuerst Kribbelparästhesien in beiden Füßen und Unterschenkeln bis zu den Knien auftraten. Am nächsten Tag entwickelten sich auch Missempfindungen in den Fingerspitzen und zunehmende Schwäche der Beine, sodass sie sich notfallmäßig im Krankenhaus vorstellte. Es bestand keine Blasen- oder Mastdarmstörung, ein Infekt oder Fieber in den letzten Tagen/Wochen wurde verneint. Die MRT-Untersuchung der gesamten Wirbelsäule ergab keinen Anhalt für eine spinale Raumforderung, aber eine Signalsteigerung der Cauda-Fasern ohne Kontrastmittelanreicherung. In einer CT-Untersuchung des Kopfes fand sich kein Hinweis auf eine frische intrakranielle Blutung oder Infarktdemarkation. Laborchemisch fanden sich keine wegweisenden Auffälligkeiten sowie keine Hinweise auf eine Vaskulitis, Borrelienerkrankung oder Sarkoidose. Die Liquorpunktion sowie die Erregerdiagnostik erbrachten keinen Befund. Zusammenfassend wurde die Diagnose eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) gestellt. Es sprachen insbesondere die aufsteigende Entwicklung der Beschwerden sowie der elektrophysiologische Befund (Verlust von F-Wellen bei Nachweis von A-Wellen) für ein GBS. Zunächst erfolgte die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen. Am zweiten Tag kam es zu einer erheblichen Verschlechterung, sodass eine Plasmapherese-Therapie durchgeführt wurde. Hierunter zeigte sich eine eindruckliche Besserung der klinischen Symptomatik der Patienten im Verlauf; insbesondere besserte sich das Kraftniveau der oberen Extremitäten beidseits.

In einem weiteren Fall kam es bei einem 15-jährigen Mädchen etwa einen Monat nach einer Injektion von Encepur® als Auffrischimpfung zu distalen Gefühlstörungen mit Parästhesien und langsam zunehmenden distal betonten Lähmungen. Stehen und Gehen waren unsicher, aber stets noch möglich. Die Infektionsserologie ergab keine weiterführenden Befunde. Ein vorausgehender Infekt war nicht eruierbar. Bei Verdacht auf GBS erfolgte eine Lumbalpunktion, die eine zytoalbuminäre Dissoziation zeigte. Der elektrophysiologische Befund zeigte eine für GBS typische Veränderungen (verlängerte distal motorische Latenzen, leicht herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit, verzögerte F-Wellen-Latenzen). Im MRT der Wirbelsäule zeigte sich kein Hinweis auf eine Myelitis, aber passend zum GBS eine vermehrte piale Anreicherung des Conus medullaris und der Vorderwurzeln. Unter der Gabe von Immunglobulinen besserten sich der Zustand der Patientin und ihre Mobilität.

Arzneimittel

Shingrix® ist ein rekombinanter, adjuvantierter Herpes-Zoster-Impfstoff, der zur Vorbeugung von Herpes Zoster (HZ) und postzosterischer Neuralgie indiziert ist bei Erwachsenen im Alter von ≥ 50 Jahren sowie bei Erwachsenen im Alter ≥ 18 Jahren und mit erhöhtem Risiko für HZ (1).

Encepur® ist ein inaktivierter Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Impfstoff, der zur aktiven Immunisierung bei Personen ab 12 Jahren gegen FSME indiziert ist (2).

Vogel, H.-P.

Dicheva-Radev, S.

Literatur

1 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Shingrix®; Dezember 2022.

2 Bavarian Nordic A/S. Fachinformation Encepur® Erwachsene; Mai 2023.

Krankheitsbild

Das GBS ist eine idiopathische Polyneuritis der spinalen Nervenwurzeln und peripheren Nerven, mit einer Inzidenz von etwa 1–2 pro 100.000 Einwohner, Hirnnerven sind seltener betroffen. Ein GBS kann in jedem Lebensalter auftreten, Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die genaue Ätiologie des GBS ist noch unklar. Derzeit wird eine Autoimmunerkrankung angenommen, bei der IgG- oder IgM-Autoantikörper gegen Ganglioside oder Myelin bzw. gegen die Zellmembranen der Axone des peripheren Nervensystems gebildet werden. Als auslösende Faktoren gelten Infektionen mit bestimmten Erregern und Impfungen (3, 4).

Bewertung der Kausalität

Der Verlauf der Erkrankung ist in beiden berichteten Fällen gut mit einem GBS vereinbar, auch wenn der Liquorbefund bei der ersten Patientin nicht charakteristisch war, was aber bei einer Punktion früh im Krankheitsverlauf häufig vorkommt. Immunologische Stimuli wie Infekte, aber auch Impfungen sind bekannte Trigger eines GBS. Bei fehlendem vorausgehendem Infekt und einem typischen Intervall zur Impfung ist die Impfung als Ursache wahrscheinlich.

GBS ist als mögliche Nebenwirkung in den Fachinformationen vieler Impfstoffe aufgelistet, zum Beispiel Impfstoffe gegen Pneumokokken oder gegen Influenza; Kombinationsimpfstoffe gegen Diphtherie, Poliomyelitis und Tetanus; sechsfach Impfstoffe gegen Diphtherie, Haemophilus influenzae B, Pertussis, Poliomyelitis, Tetanus und Hepatitis B; Lebendimpfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln oder gegen Varicella Zoster (Quelle: aktuelle Fachinformationen der jeweiligen Impfstoffe im PharmNet.Bund, Zugriff über: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>).

Für Shingrix® ist GBS nicht als mögliche Nebenwirkung in der Fachinformation gelistet. Unter 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ findet man aber den Hinweis, dass in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren, während der 42 Tage nach der Impfung mit Shingrix® ein erhöhtes Risiko für das GBS beobachtet wurde, mit geschätzt drei zusätzlichen Fällen pro eine Million verabreichter Dosen. Die vorliegenden Informationen reichten aber nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang mit der Impfung zu bestimmen.

Bei Encepur® ist GBS weder als mögliche Nebenwirkung in der Fachinformation gelistet, noch finden sich weitere Hinweise auf ein mögliches Risiko.

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (5) finden sich zum 12.10.2023 206 Meldungen zu GBS nach Impfung mit Shingrix® sowie 117 Meldungen zu GBS nach Impfung gegen FSME (eine Unterscheidung nach den einzelnen verfügbaren Impfstoffen Encepur® und FSME immun® ist im öffentlichen verfügbaren Teil der Datenbank nicht möglich). Es ist zu berücksichtigen, dass Meldungen von Verdachtsfällen nicht identisch mit Nebenwirkungen sind. Die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen erlaubt keinen Rückschluss auf die tatsächliche Häufigkeit der gemeldeten Reaktion in der geimpften Population, da die Anzahl der geimpften Personen nicht bekannt ist. Ein Rückschluss auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einem gemeldeten Verdachtsfall einer Nebenwirkung und einer Impfung kann allein aufgrund dieser Daten nicht getroffen werden.

3 Stowe J, Andrews N, Miller E. Do Vaccines Trigger Neurological Diseases? Epidemiological Evaluation of Vaccination and Neurological Diseases Using Examples of Multiple Sclerosis, Guillain-Barré Syndrome and Narcolepsy. *CNS Drugs* 2020; 34(1):1–8. doi: 10.1007/s40263-019-00670-y.

4 Stone CA, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(12):2694–706. doi: 10.1111/bcp.14112.

5 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen [Stand: 12.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.adrreports.eu/de/index.html>.

Goud et al. (6) haben ein leicht erhöhtes GBS-Risiko nach Shingrix®-Impfung gefunden, aber auch die Erkrankung selbst (Herpes zoster) ist mit einem erhöhten GBS-Risiko assoziiert (7).

Fazit für die Praxis

Impfungen können genauso wie Infektionen einen GBS auslösen. Bei entsprechender Symptomatik (die allerdings im Frühstadium auch noch sehr unspezifisch sein kann) und kürzlich vorausgegangenen Impfungen sollte an GBS gedacht werden. Fälle von GBS nach Impfungen sollten der AkdÄ gemeldet werden.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

6 Goud R, Lufkin B, Duffy J, Whitaker B, Wong H-L, Liao J et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Internal Medicine* 2021; 181(12): 1623–30. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6227.

7 Anderson TC, Leung JW, Harpaz R, Dooling KL. Risk of Guillain-Barré syndrome following herpes zoster, United States, 2010-2018. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(12):5304–10. doi: 10.1080/21645515.2021.1985890.

Prof. Dr. med. Hans-Peter Vogel, Berlin
dr.vogel-berlin@t-online.de

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem ersten Halbjahr 2023

Gemäß ihrem Statut erfasst und bewertet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ihr aus der Ärzteschaft gemäß der ärztlichen Berufsordnung mitgeteilt werden (müssen), und informiert die Ärzteschaft über die rationale Anwendung von Arzneimitteln. Unter anderem weist sie mit ihrem Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) auf aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit hin. Derzeit haben über 22.000 Personen den kostenfreien Newsletter abonniert.

In der vorliegenden Übersicht werden die Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2023 zusammenfassend dargestellt.

Die Risikoinformationen werden unterteilt in zwei Gruppen:

1. Informationen zu einem spezifischen Risiko: Grundlage hierfür sind Rote-Hand- oder Informationsbriefe, Informationen deutscher und internationaler Behörden und Institutionen und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden ([Tabelle 1](#)).
2. Informationen zu geplanten Änderungen der Fachinformation, welche der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nach der Bewertung von Risikosignalen empfohlen hat ([Tabelle 2](#)).

Im ersten Halbjahr 2023 (Januar bis Juni) wurden 25 *Drug Safety Mails* versendet, 21 zu einem spezifischen Risiko ([Tabelle 1](#)), 4 zu geplanten Änderungen der Fachinformation ([Tabelle 2](#)).

Die Tabellen enthalten die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen, orientierende Angaben zum Anwendungsgebiet sowie weiterführende Links.

Köberle, U.

Dicheva-Radev, S.

Gundert-Remy, U.

Tabelle 1: Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Caprelsa (Vandetanib)		
medulläres Schilddrüsenkarzinom	Einschränkung der Indikation: Anwendung nur zur Behandlung eines aggressiven und symptomatischen RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten ab fünf Jahren mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	DSM 2023-01 RHB vom 02.01.2023
Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir)		
COVID-19	Medikationsfehler bei ungewöhnlichem Dosierungsregime. Patienten und Pflegepersonal sollten über die korrekte Anwendung informiert und die Dosierungsangabe in Patientenkurve und Medikationsplan korrekt sein.	DSM 2023-02 Paxlovid – Probleme im praktischen Einsatz (AVP 2022; 49(4):214-219)
Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir)		
COVID-19	Rebound-Phänomen: Patienten sollten auf diese Möglichkeit hingewiesen werden. Wenn nach Abschluss der Behandlung erneut COVID-19-typische Symptome auftreten, sollte eine erneute Testung erfolgen.	DSM 2023-03 Rebound-Phänomen nach Einnahme von Paxlovid (AVP 2022; 49(4):199-202)
Amfepramon		
unterstützende Behandlung bei Übergewicht	Widerruf der Zulassung wegen des Risikos einer pulmonalen arteriellen Hypertonie, von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen sowie Abhängigkeit.	DSM 2023-04 RHB vom 06.02.2023
Estradiol-Gel		
u. a. topische Anwendung z. B. zur perimenopausalen Hormonbehandlung (meist in Kombination mit Gestagen)	Fallbericht einer akzidentellen Übertragung auf Kind. Bei frühzeitigen Pubertätszeichen sollte auch die versehentliche Applikation hormonhaltiger topischer Arzneimittel erwogen werden.	DSM 2023-05 Mitteilung im DÄB vom 03.02.2023
Adakveo (Crizanlizumab)		
Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankung	Vorläufige Ergebnisse einer Phase-III-Studie zeigen keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Bis zum Abschluss der Bewertung sollten Nutzen und Risiken für jeden Patienten individuell abgewogen werden.	DSM 2023-06 RHB vom 14.02.2023 (siehe auch DSM 2023-23; RHB vom 15.06.2023)
Zolgensma (Onasemnogen-Abeparvovec)		
spinale Muskelatrophie	Fallberichte von tödlichem Leberversagen: Überwachung der Leberfunktion vor der Behandlung und regelmäßig für mindestens drei Monate danach. Bei Verschlechterung der Leberfunktion oder Anzeichen einer akuten Erkrankung müssen die Patienten unverzüglich auf eine Leberschädigung untersucht werden.	DSM 2023-07 RHB vom 16.02.2023
Cystagon 150 mg Kapseln (Cysteamin als Mercaptaminbitartrat)		
nephropathische Cystinose	Chargenrückruf wegen gravierender Magen-Darm-Symptome, starkem Geruch sowie zerbrochenen Kapseln.	DSM 2023-09 RHB vom 23.02.2023
JAK-Kinase-Inhibitoren (Cibinqo [Abrocitinib], Jyseleca [Filgotinib], Olumiant [Baricitinib], Rinvoq [Upadacitinib] und Xeljanz [Tofacitinib])		
Anwendung bei verschiedenen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa, atopische Dermatitis u. a.	Erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen, schwerwiegenden Infektionen und venösen Thromboembolien sowie erhöhte Mortalität gegenüber TNF-Inhibitoren. Bei Patienten ab 65 Jahren, bei Rauchern und ehemaligen Langzeitrauchern und bei anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen Anwendung nur, wenn keine Behandlungsalternative geeignet ist.	DSM 2023-11 RHB vom 17.03.2023

Tabelle 1 (Fortsetzung 1): Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Mitem 20 mg (Mitomycin)		
Anwendung in der palliativen Tumorthherapie	Aufhebung der Anwendungsbeschränkung bei intravenöser Gabe.	DSM 2023-12 Informationsbrief vom 20.03.2023
Metamizol		
Analgetikum, Antipyretikum	Fallbericht einer Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol. Patienten sollten über das Agranulozytoserisiko und typische Warnsymptome aufgeklärt und aufgefordert werden, Metamizol nicht später erneut eigenständig einzunehmen.	DSM 2023-13 Mitteilung im DÄB vom 14.04.2023
Simulect (Basiliximab)		
Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener De-novo-Nierentransplantation	Wegen Partikeln in einigen Ampullen darf Wasser für Injektionszwecke, das zusammen mit Simulect-Pulver verpackt ist, nicht zur Rekonstitution verwendet werden.	DSM 2023-14 RHB vom 21.04.2023 (siehe auch DSM 2023-56; Informationsbrief vom 16.11.2023)
Bupropion		
Anwendung bei Depression und zur Raucherentwöhnung	Demaskierung eines Brugada-Syndroms ^a möglich. Bei Patienten mit Brugada-Syndrom oder Herzstillstand/plötzlichem Herztod in der Familienanamnese ist Vorsicht geboten.	DSM 2023-16 CMDh vom 15.09.2023, Anlage 2 zum Bescheid vom 28.02.2023
Prolastin 1000 mg (Alpha-1-Proteinaseinhibitor [human])		
Substitution bei Alpha-1-Proteinaseinhibitormangel	Chargenrückruf wegen Fehler bei Sekundärverpackung.	DSM 2023-17 RHB vom 10.05.2023
Propofol		
intravenöses Narkosemittel	Sepsisrisiko bei Mehrfachentnahme aus einem Behältnis: Propofol-haltige Arzneimittel sind nur für den einmaligen Gebrauch bei einem einzelnen Patienten zugelassen. Reste dürfen nicht weiterverwendet werden.	DSM 2023-18 RHB vom 16.05.2023
Neue Webseite des BfArM		
Informationen zu Arzneimittelrisiken	Das BfArM informiert auf seiner Webseite nun auch über wichtige Ergebnisse der monatlichen PRAC-Sitzungen.	DSM 2023-19 Webseite des BfArM mit Informationen zum PRAC (siehe auch Tabelle 2)
Emerade 300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigtippen (Adrenalin)		
Notfallbehandlung von Anaphylaxie	Wegen einer Funktionsstörung bei der Auslösung einiger Pens wurden alle Pens auf Distributions- und Patientenebene zurückgerufen.	DSM 2023-20 RHB vom 26.05.2023
Cyclophosphamid beta 500 mg/ml, 1000 mg/2 ml, 2000 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung		
Behandlung verschiedener Krebsarten und bestimmter Autoimmunerkrankungen	Das Arzneimittel ist eine alkoholische Lösung und ist daher kontraindiziert bei Patienten unter 18 Jahren. Es sollte nicht angewendet werden in der Schwangerschaft und bei Asiaten mit mutiertem ALDH2-Genotyp. Es gibt alkoholfreie Alternativen.	DSM 2023-21 RHB vom 01.06.2023
Fluorchinolone – systemische und inhalative Anwendung (Ciprofloxacin, Delafloxacin^b, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin)		
Antibiotika	Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen: Sinngemäß sollten diese Antibiotika nur bei schweren Infektionen angewendet werden oder wenn andere Antibiotika nicht geeignet sind. Keine Anwendung bei leichten und selbstlimitierenden Infektionen.	DSM 2023-22 RHB vom 07.06.2023 (siehe auch Mitteilung im DÄB vom 13.10.2023)

Tabelle 1 (Fortsetzung 2): Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Adakveo (Crizanlizumab)		
Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankheit	Widerruf der Zulassung, da der klinische Nutzen nicht bestätigt wurde und das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht mehr positiv ist.	DSM 2023-23 RHB vom 15.06.2023 (siehe auch DSM 2023-06; RHB vom 14.02.2023)
Gavreto (Pralsetinib)		
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	Es wurde über Fälle von Tuberkulose (meist extrapulmonal) berichtet: Vor Beginn der Behandlung mit Pralsetinib sollten Patienten auf aktive und inaktive Tuberkulose untersucht und ggf. eine antimykobakterielle Therapie eingeleitet werden.	DSM 2023-24 RHB vom 16.06.2023
<p>AVP – Arzneiverordnung in der Praxis; BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; CMDh - Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human; DÄB – Deutsches Ärzteblatt; DSM – Drug Safety Mail; PEI – Paul-Ehrlich-Institut; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz; RET- Rearranged during Transfection; RHB – Rote-Hand-Brief.</p> <p>^a seltene Erbkrankheit mit charakteristischen EKG-Veränderungen und erhöhtem Risiko für Herzstillstand und plötzlichen Herztod.</p> <p>^b in Deutschland noch nicht auf dem Markt.</p>		

Tabelle 2: Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation infolge von Beschlüssen des PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 9. bis 12. Januar 2023 DSM 2023-08; Information der EMA vom 06.02.2023		
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin; Fixdosiskombinationen [Pravastatin, Fenofibrat; Simvastatin, Fenofibrat])	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Auslösung oder Verschlechterung von Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie (Häufigkeit nicht bekannt) (siehe auch DSM 2023-51)
Dabrafenib, Trametinib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) bei Kombination von Dabrafenib und Trametinib (selten)
Regorafenib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	thrombotische Mikroangiopathie (selten)
PRAC-Sitzung vom 6. bis 9. Februar 2023 DSM 2023-10; Information der EMA vom 06.03.2023		
Bosutinib	4.8 Nebenwirkungen	interstitielle Lungenerkrankung (Häufigkeit nicht bekannt)
Colistimethatnatrium zur intravenösen Anwendung	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Pseudo-Bartter-Syndrom (Häufigkeit nicht bekannt); bei Verdacht Überwachung der Serumelektrolyte (mögliche Symptome sind z. B. Muskelkrämpfe, erhöhte Urinausscheidung, Ermüdung)
PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. März 2023 DSM 2023-15; Information der EMA vom 11.04.2023		
Propofol	äußere Umhüllung und Primärverpackung	Potenziell lebensbedrohliche oder tödliche Medikationsfehler: Hinweise auf der Verpackung sollen darüber informieren, dass Propofol zur einmaligen Anwendung bei einem Patienten vorgesehen ist und unmittelbar nach dem Öffnen angewendet werden soll. Risiko für Sepsis bei Mehrfachanwendung. (siehe auch DSM 2023-18; RHB vom 16.05.2023)
Voriconazol	4.5 Wechselwirkungen	Arzneimittelwechselwirkung mit Flucloxacillin, die zu subtherapeutischen Voriconazol-Spiegeln führen kann
PRAC-Sitzung vom 10. bis 12. Mai 2023 DSM 2023-25; Information der EMA vom 05.06.2023		
Lenvatinib	4.8 Nebenwirkungen	Nebenniereninsuffizienz
DSM – Drug Safety Mail; EMA – Europäische Arzneimittel-Agentur; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz.		

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

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin
akdae@baek.de

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin

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

Nebenwirkungen aktuell

Agranulozytose unter Metamizol: sehr selten, aber lebensgefährlich

Die Fälle

Der AkdÄ werden regelmäßig Fälle von Agranulozytosen unter Metamizol gemeldet, die teilweise tödlich enden. In einigen Fällen wurde die Agranulozytose trotz typischer Symptome erst nach Tagen diagnostiziert und die Therapie verzögert begonnen. Häufig liegt dabei ein indikationsübergreifender Einsatz oder „Selbstmedikation“ vor.

- Eine 20-jährige Patientin bekam Metamizol zur Migränebehandlung (bei Bedarf 30 Tropfen). Nach einigen Tagen traten erste aphthöse Veränderungen im Mund sowie Fieber und Nachtschweiß auf. In Annahme einer bakteriellen Infektion wurden Cefuroxim und Clindamycin verordnet sowie eine Folgeverordnung für Metamizol ausgestellt. Letzteres wurde weitere vier Tage eingenommen. Nach weiterer Verschlechterung der Beschwerden stellte sich im Labor eine Agranulozytose dar, und die Patientin musste stationär behandelt werden.
- Ein 37-jähriger Patient nahm ohne ärztliche Verordnung oder Rücksprache über mehrere Tage Metamizol gegen Rückenschmerzen ein. Einige Tage später stellte er sich mit Halsschmerzen und starken Schluckbeschwerden in der Notaufnahme vor. Bei Agranulozytose, Sepsiskonstellation und Peritonsillarabszess erfolgte eine Laryngoskopie mit Abszessstonsillektomie. Die Agranulozytose zeigte sich im Verlauf vollständig regredient. Aufgrund verschiedener Komplikationen musste der Patient über mehrere Wochen stationär behandelt und mehrfach intubiert werden.
- Eine 71-jährige Patientin wurde aufgrund einer Synkope unklarer Genese in der Notaufnahme vorstellig. Eigenanamnestisch berichtete sie, dass sie seit zwei Wochen Schmerzen im Mundbereich hatte und dagegen vom Arzt Novaminsulfon-Tabletten bekam (alle 3 Stunden 500 mg). Die Dauermedikation bestand unter anderem aus Methotrexat (als Fertigspritze, 1 x pro Woche, Indikation: Psoriasis). Bei Aufnahme zeigte sich ein akutes Nierenversagen. Als Ursache wurden eine ausgeprägte Exsikkose (aufgrund der Schmerzen war keine orale Nahrungseinnahme möglich) sowie renaltoxische Effekte von Methotrexat angenommen. Die starken Halsschmerzen wurden durch eine ausgeprägte orale Mukositis als mögliche Nebenwirkung von Methotrexat bedingt. Im Labor zeigte sich eine Panzytopenie. Da sich hierfür in der Knochenmarkuntersuchung kein Anhalt einer hämatologischen Neoplasie zeigte, erschien eine verstärkte Hämatotoxizität durch die gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Novaminsulfon als Ursache wahrscheinlich. Unter Flüssigkeitsersatz, kalkulierter antibiotischer Therapie, Schmerztherapie mit Fentanyl und der Gabe von G-CSF besserte sich der Zustand der Patientin und es kam zu einer Normalisierung der Hämatopoese.

Von einer Agranulozytose spricht man bei einem Abfall der neutrophilen Granulozyten unter 500/ μ l. Ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen besteht vor allem, wenn die Neutrophilen im peripheren Blut < 100/ μ l sinken. Unter Metamizol sind zudem auch Bilytopenie (zusätzlicher Abfall der Thrombozyten), Panzytopenie oder aplastische Anämie mögliche Nebenwirkungen (2).

Metamizol und Novaminsulfon sind Synonyme für ein und denselben Wirkstoff.

Bewertung	<p>Agranulozytosen sind sehr selten und werden überwiegend durch Arzneimittel ausgelöst (1). Eine Metamizol-induzierte Agranulozytose kann sich in einem variablen Zeitraum unter der Therapie entwickeln: bereits nach erster Gabe bis hin zu Monaten nach Therapiebeginn, in einigen Fällen auch erst kurz nach Absetzen von Metamizol. Die Symptome einer Agranulozytose sind in der Regel zunächst unspezifisch. Eine typische Symptomtrias sind Fieber, Halsschmerzen und entzündliche Schleimhautläsionen (z. B. ulzerierende Angina tonsillaris, Stomatitis aphthosa). Bei später Diagnose kann es zu schweren septischen Verläufen kommen (3).</p> <p>Die zusätzliche Gabe von Metamizol zu Methotrexat kann die Hämatotoxizität von Methotrexat verstärken, insbesondere bei älteren Patienten. Diese Kombination sollte deshalb vermieden werden (2).</p>
Fazit	<p>Metamizol sollte nur innerhalb der zugelassenen Indikationen verordnet werden (2) (siehe unten). Patienten müssen über das Risiko der Agranulozytose und mögliche Warnsignale wie Fieber, Halsschmerzen und Entzündungen der Mundschleimhäute aufgeklärt werden. Beim Auftreten verdächtiger Symptome sollte Metamizol pausiert und umgehend das Differenzialblutbild kontrolliert werden. Bei längerer Anwendung von Metamizol sollten regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden (3). Zudem sollten Patienten darauf hingewiesen werden, dass sie dieses Arzneimittel zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund anderer Beschwerden nicht ohne vorherige Rücksprache mit einem Arzt einnehmen oder an andere weitergeben dürfen. Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat und Metamizol sollte vermieden werden (4).</p>
<p>Da eine Agranulozytose unter Metamizol übersehen werden und potenziell lebensgefährlich verlaufen kann, wurde in Deutschland die Indikation Metamizol-haltiger Arzneimittel eingeschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, • Koliken, • Tumorschmerzen, • sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, • hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. 	

Literatur

- 1 Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146(9):657–65. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-20070510-00009.
- 2 A. Nattermann & Cie. GmbH. Fachinformation Novalgin® Filmtabletten; Juli 2022.
- 3 Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meißner W, Wirz S et al. Metamizol : Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. *Schmerz* 2017; 31(1):5–13. doi: 10.1007/s00482-016-0160-3.
- 4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol. *Dtsch Arztebl* 2023; 120(15):A-685 / B-585.

AVP@baek.de

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/na>.

Semaglutid (Wegovy®)▼¹ – neue Indikation

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Wegovy® (Semaglutid) ist zugelassen zur Gewichtsregulierung, ergänzend zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkten körperlichen Aktivität,

- bei Erwachsenen mit Adipositas (Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- bei Erwachsenen mit Übergewicht (BMI von $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung
- bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Adipositas (gemäß geschlechts- und altersspezifischen Wachstumstabellen) und einem Körpergewicht über 60 kg.

Semaglutid wirkt als GLP(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptoragonist. Durch Stimulation der Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonsekretion senkt es glukoseabhängig den Blutzuckerspiegel. Außerdem verlangsamt Semaglutid die Magenentleerung und verstärkt hierdurch das Sättigungsgefühl. Auf zentralnervöser Ebene soll Semaglutid die Kontrolle über das Essverhalten erhöhen und Heißhungerattacken reduzieren.

Markteinführung

Wegovy® (Semaglutid) wurde im Januar 2022 zugelassen zur Gewichtsregulierung und ist seit 15. Juli 2023 auf dem deutschen Markt verfügbar. Semaglutid ist außerdem bereits seit 2018 zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). In dieser Indikation ist es in Deutschland unter dem Handelsnamen Ozempic® auf dem Markt. Wegovy® ist im Unterschied zu Ozempic® auch in den Dosen von 1,7 mg und 2,4 mg verfügbar. Wegovy® kann nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden, da es als sogenanntes Lifestyle-Arzneimittel eingeordnet wurde (1).

Bewertung

Semaglutid ist zur Gewichtsregulierung in einer Dosis von 2,4 mg/Woche zugelassen. In Kombination mit Lebensstilinterventionen sank unter dieser Zieldosis das Körpergewicht um durchschnittlich 15 % (ohne T2DM) bzw. 10 % (mit T2DM). Im Kontrollarm wurde durch die Lebensstilinterventionen eine prozentuale Gewichtsreduktion von 2–6 % erreicht. Der Gewichtsverlust bei Jugendlichen war dem von Erwachsenen vergleichbar. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität ist durch die Zulassungsstudien nicht belegt.

Ein relevanter Anteil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer sprach nicht oder nur minimal auf Semaglutid an, insbesondere Personen mit T2DM (Gewichtsreduktion $< 5 \%$ bei 31 % der Teilnehmerinnen/Teilnehmer) und Jugendliche (BMI-Reduktion $< 5 \%$ bei 24 % der Teilnehmerinnen/Teilnehmer). Bei Respondern wird ein

Literatur

- ¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Ergänzung Semaglutid. Berlin; 8.8.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9702/2023-08-08_AM-RL-II_SN_Ergaenzung-Semaglutid_TrG.pdf.

¹ 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.

Plateau nach etwa einem Jahr erreicht. Aktuell liegen Studiendaten über eine Behandlungsdauer von zwei Jahren vor. Diese zeigen bei fortgesetzter Therapie einen stabilen Gewichtsverlauf. Nach Absetzen von Semaglutid ist mit einer erneuten Gewichtszunahme zu rechnen.

Der Blutdruck sowie der Lipid- und Glukosestoffwechsel wurden durch Semaglutid günstig beeinflusst, das Ausmaß war jedoch gering. Bei Personen ohne T2DM erscheint am ehesten die Blutdrucksenkung klinisch relevant (Behandlungsunterschied Semaglutid/Placebo: systolischer Blutdruck -4 mmHg, HbA_{1c} $-0,2$ %, LDL-C (Low-density-Lipoprotein Cholesterin) -3 %). Bei Patientinnen und Patienten mit T2DM unterschied sich die HbA_{1c} -Senkung nicht zwischen Semaglutid 1,0 mg und Semaglutid 2,4 mg; Blutdruck und LDL-C wurden im Vergleich zu Placebo nicht signifikant beeinflusst.

Es ist derzeit unklar, ob und in welchem Ausmaß Semaglutid bei adipösen und übergewichtigen Menschen Folgeerkrankungen verhindern kann. Die abgeschlossene, aber noch nicht publizierte Studie SELECT (2, 3) schloss im Unterschied zu den vorausgegangenen Studien adipöse Erwachsene ohne T2DM ein, die an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung litten. Die Pressemitteilung des pharmazeutischen Unternehmers berichtete über eine relative Risikoreduktion von 20 % des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (4). Eine kritische Bewertung von Semaglutid in dieser Indikation ist erst bei Vorliegen der vollständigen Studiendaten möglich. Auch wenn sich ein patientenrelevanter Nutzen für kardiovaskulär vorerkrankte, adipöse Patientinnen und Patienten bestätigen sollte, bliebe weiterhin unklar, welchen Nutzen – über die reine Gewichtsreduktion hinaus – Semaglutid bei adipösen und übergewichtigen Menschen in der Primärprävention hat.

Unter Semaglutid traten sehr häufig gastrointestinale Beschwerden auf. Schwere Nebenwirkungen wie Pankreatitis und Cholelithiasis waren selten, aber vermehrt unter Semaglutid. Bei Patientinnen und Patienten mit T2DM kam es unter Semaglutid auch ohne begleitende Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen zu Hypoglykämien. Aktuell liegen nur sehr begrenzte Daten zu einer Langzeitanwendung von Semaglutid in einer Dosis von 2,4 mg vor (2 Jahre, 152 Teilnehmerinnen/Teilnehmer im Semaglutid-Arm). Insbesondere bei Jugendlichen lassen sich die unerwünschten Folgen einer Langzeittherapie nicht abschätzen. Semaglutid kann deshalb aus Sicht der AkdÄ für Jugendliche derzeit nicht empfohlen werden.

Semaglutid gilt in der Indikation „Gewichtsregulierung“ (Wegovy®) als Lifestyle-Arzneimittel und wird als solches nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Die Jahrestherapiekosten für Wegovy® sind mit knapp 4000 Euro sehr hoch und liegen nochmals deutlich über den Kosten für Semaglutid als Antidiabetikum (Ozempic®). Sollten sich Erwachsene nach kritischer Aufklärung für Semaglutid zur Gewichtsreduktion entscheiden, ist eine regelmäßige Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich.

2 Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* 2020; 229:61–9. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008.

3 Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)* 2023; 31(1):111–22.

4 Novo Nordisk. Company announcement: Semaglutide 2.4 mg reduces the risk of major adverse cardiovascular events by 20 % in adults with overweight or obesity in the SELECT trial; 8.8.2023. Verfügbar unter: <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=166301>.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Das STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity)-Studienprogramm untersucht die Veränderung des Körpergewichts unter Semaglutid in doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien. Die meisten Daten liegen zu einer Behand-

lungsdauer über 68 Wochen vor. In die STEP-Studien 1–5 (5–9) wurden vor allem Erwachsene mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) eingeschlossen. Bei einem BMI zwischen 27 und 30 kg/m² musste zusätzlich eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung vorliegen, zum Beispiel eine Fettstoffwechselstörung oder ein Hypertonus. Die Studie STEP 2 untersuchte adipöse und übergewichtige Erwachsene mit T2DM. In den übrigen STEP-Studien waren Erwachsene mit T2DM ausgeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 46 Jahren bei Teilnehmern ohne T2DM und bei 55 Jahren bei Teilnehmern mit T2DM. An der Studie STEP TEENS (10) konnten adipöse und übergewichtige Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit und ohne T2DM teilnehmen (n = 201, 68 Wochen). Bis auf einen Teilnehmer waren alle eingeschlossenen Jugendlichen adipös und nur wenige (4 %) litten an T2DM.

Semaglutid bzw. Placebo wurden beginnend mit einer Dosis von 0,25 mg einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Alle vier Wochen wurde die Dosis erhöht (0,25 mg \gg 0,5 mg \gg 1,0 mg \gg 1,7 mg \gg 2,4 mg), bis nach 16 Wochen die Erhaltungsdosis von 2,4 mg erreicht war oder nicht akzeptable Nebenwirkungen auftraten. Begleitend zur Studienmedikation erhielten alle Teilnehmer eine Beratung zu einer kalorienreduzierten Diät und verstärkten körperlichen Aktivität, entweder vierwöchentlich durch geschultes Personal (STEP 1,2,4,5) oder im Rahmen einer intensiven Verhaltenstherapie (STEP 3). Bei Jugendlichen erfolgte eine initial zwei-, dann vierwöchige Lebensstilberatung, die besonders auf eine stärkere körperliche Aktivität zielte (60 min körperliche Aktivität/Tag in moderater bis hoher Intensität).

Insgesamt wurden 3376 Erwachsene über 68 Wochen 2:1 zu Semaglutid 2,4 mg (n = 2114) oder Placebo (n = 1262) randomisiert. Bei Teilnehmern mit T2DM (STEP 2) wurde außerdem eine niedrigere Semaglutid-Dosis von 1 mg/Woche untersucht (n = 403). Die placebokontrollierte Absetzstudie STEP 4 verglich den Behandlungsstopp nach 20 Wochen mit einer über 68 Wochen fortgesetzten Therapie. Daten zu einer längeren Behandlungsdauer (104 Wochen) liegen aus der Studie STEP 5 vor, die allerdings nur 304 Teilnehmer umfasste.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ohne T2DM reduzierte sich unter Semaglutid das durchschnittliche Körpergewicht prozentual um 15 %, entsprechend einer absoluten durchschnittlichen **Gewichtsreduktion** von 15 kg (STEP 1, STEP TEENS). Die begleitend durchgeführten Lebensstilinterventionen führten im Kontrollarm lediglich zu einer minimalen Gewichtsreduktion bei Erwachsenen (–2 %), bei Jugendlichen stieg das Körpergewicht trotz dieser Interventionen sogar weiter an (+3 %). Es erscheint wenig überraschend, dass für die meisten Teilnehmer monatliche Beratungen nicht ausreichten, um die empfohlenen Lebensstiländerungen umzusetzen. Durch eine intensive Verhaltenstherapie (30 Interventionen in 68 Wochen), kombiniert mit der initialen Bereitstellung niedrigkalorischer Mahlzeiten (1000–1200 kcal/Tag), wurde in der Studie STEP 3 unter Placebo immerhin ein prozentualer Gewichtsverlust von 6 % erreicht. Der Behandlungsunterschied zwischen Placebo und Semaglutid war mit 10 % ähnlich groß wie in der Studie STEP 1 (siehe Tabelle 1).

Die Teilnehmer der Studie STEP 2 profitierten von Semaglutid hinsichtlich ihrer Gewichtsreduktion weniger als die Teilnehmer anderer Studien (siehe Tabelle 1). Neben dem Vorliegen eines T2DM könnte dies laut EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) auch auf den höheren Männeranteil in der Studie STEP 2 zurückzuführen sein (Männer-

- 5 Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28(10):2083–91. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4.
- 6 Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(14):1414–25. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
- 7 Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(14):1403–13. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
- 8 Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakse-resht A, Pedersen SD, Perreault L et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2021; 397(10278):971–84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
- 9 Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, van Gaal LF, Lingvay I et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384(11):989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
- 10 Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387(24):2245–57. doi: 10.1056/NEJMoa2208601.

Tabelle 1: Prozentuale Veränderung des Körpergewichts unter Semaglutid im STEP-Studienprogramm

	Semaglutid 2,4 mg [*]	Placebo
STEP 1 (kein T2DM, Lebensstilberatung)	n = 1306	n = 655
prozentuale Veränderung des KG, Woche 68	-15 %	-2 %
Behandlungsunterschied (95 % CI); p-Wert	-12 % (-13 % bis -12 %); p < 0,001	
STEP 2 (T2DM, Lebensstilberatung)	n = 404	n = 403
prozentuale Veränderung des KG, Woche 68	-10 %	-3 %
Behandlungsunterschied (95 % CI); p-Wert	-6 % (-7 % bis -5 %); p < 0,001	
STEP 3 (kein T2DM, intensive Verhaltenstherapie)	n = 404	n = 204
prozentuale Veränderung des KG, Woche 68	-16 %	-6 %
Behandlungsunterschied (95 % CI); p-Wert	-10 % (-12 % bis -9 %); p < 0,001	
STEP TEENS (Jugendliche, Lebensstilberatung)	n = 134	n = 67
prozentuale Veränderung des KG, Woche 68	-15 %	3%
Behandlungsunterschied (95 % CI); p-Wert	-17 % (-21 % bis -14 %); p-Wert k. A.	
STEP 5 (kein T2DM, Lebensstilberatung)	n = 152	n = 152
prozentuale Veränderung des KG, Woche 68	-16 %	-3 %
Behandlungsunterschied (95 % CI); p-Wert	-13 % (-16 % bis -10 %); p < 0,001	

^{*}Zieldosis;
CI: Konfidenzintervall; KG: Körpergewicht; k. A.: keine Angabe; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2.

anteil STEP 2: 49 %, STEP 1: 26 %). Subgruppenanalysen der Studien STEP 1 und STEP 2 weisen auf eine geringere Gewichtsreduktion unter Semaglutid bei Männern hin. Die unterschiedliche Wirksamkeit lässt sich laut EMA nicht vollständig durch den durchschnittlich geringeren BMI bei Frauen und die damit einhergehende höhere Exposition erklären. Es ist unklar, warum sich in der Studie STEP 3 keine Geschlechterdifferenz zeigte.

Die EMA definiert ein fehlendes Ansprechen auf Semaglutid als eine Gewichtsreduktion von < 5 % bei Erwachsenen bzw. als eine Abnahme des BMI von < 5 % bei Jugendlichen. Dieser Definition folgend sprach jeder siebte Erwachsene ohne T2DM (STEP 1, 3), jeder vierte adipöse Jugendliche (STEP TEENS) und jeder dritte Erwachsene mit T2DM (STEP 2) nicht auf Semaglutid an. Aus Sicht der AkdÄ liegt ein klinisch relevanter Gewichtsverlust, insbesondere hinsichtlich Adipositas-assoziiierter Folgeerkrankungen, erst bei einer Reduktion von mindestens 10 % des Ausgangsgewichts vor. Dieses Ziel wurde unter Semaglutid von gut einem Viertel der Erwachsenen ohne T2DM und von mehr als der Hälfte der Erwachsenen mit T2DM nicht erreicht. Bei adipösen Jugendlichen blieb der erreichte Gewichtsverlust bei 38 % der Teilnehmer unter 10 % des Ausgangsgewichts.

In der Absetzstudie STEP 4 erhielten zunächst alle Studienteilnehmer (n = 902) eine Auftitrierung von Semaglutid bis zur Zieldosis von 2,4 mg bzw. bis zur maximal verträglichen Dosis. In Woche 20 wurden diejenigen Teilnehmer, die die Zieldosis von Semaglutid erreicht hatten (n = 803), entweder zu Placebo oder zu einer Therapiefortsetzung mit Semaglutid randomisiert. In den folgenden 48 Wochen reduzierte sich unter Semaglutid das Körpergewicht weiter (-8 %), während sich unter Placebo das Gewicht wieder dem Ausgangsgewicht annäherte (Ausgangsgewicht 107 kg, nach 20 Wochen Semaglutid 95 kg,

nach 48 Wochen Placebo 101 kg). Es ist somit davon auszugehen, dass eine anhaltende Gewichtsreduktion nur durch eine fortgesetzte Therapie mit Semaglutid möglich ist. Bislang liegen aus der Studie STEP 5 Daten über zwei Jahre vor, die eine stabile Gewichtsreduktion unter Semaglutid zeigen. Dabei erreichte die Gewichtsreduktion nach 52 Wochen ein Plateau (Gewichtsreduktion in Woche 52 –16 %, in Woche 104 unverändert –16 %).

Die **Lebensqualität** wurde mittels SF-36 (Short Form Health Survey) und IWQOL-Lite-CT (Impact of Weight on Quality of Life Clinical Trials) erhoben. Der Ausgangswert des SF-36 lag in den STEP-Studien bei 50–52 und entsprach somit der durchschnittlichen Lebensqualität der Bevölkerung in den USA. Bei begleitender intensiver Verhaltenstherapie (STEP 3) gaben die Teilnehmer des Kontrollarms im Studienverlauf eine ähnliche Verbesserung der Lebensqualität an wie unter Semaglutid. In den Studien STEP 1 und 2 war der Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen signifikant, aber mit zwei Punkten aus Sicht der AkdÄ klinisch nicht relevant. Im IQQOL-Lite-CT stellt laut EMA ein Anstieg um $\geq 14,6$ Punkte eine klinisch relevante Verbesserung dar. Der Behandlungsunterschied lag mit 5 (STEP 2) bzw. 9 Punkten (STEP 1) deutlich unter diesem Schwellenwert.

Verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden als sekundäre Endpunkte untersucht. Das **LDL-C** sank signifikant um 3–5 % bei Teilnehmern ohne T2DM (STEP 1, 3) und lediglich numerisch um 1 % bei Teilnehmern mit T2DM (STEP 2). Die Studienteilnehmer hatten bereits initial niedrige LDL-C-Werte (STEP 1,3: 110 mg/dl; STEP 2: 90 mg/dl). Die geringe bis minimale LDL-C Senkung unter Semaglutid erscheint klinisch irrelevant.

Der systolische und diastolische **Blutdruck** sank bei Teilnehmern ohne T2DM (STEP 1,3) bis Woche 68 unter Semaglutid signifikant stärker als unter Placebo (systolisch: –6 mmHg vs. –2 mmHg, diastolisch: –3 mmHg vs. –1 mmHg). Dieser Effekt hielt in der Studie STEP 5 über zwei Jahre an. Bei Teilnehmern mit T2DM (STEP 2) war die Blutdrucksenkung unter Semaglutid geringer (systolisch: –4 mmHg, diastolisch: –2 mmHg) und unterschied sich nicht signifikant vom Kontrollarm. Die durchschnittlichen Blutdruckwerte lagen in allen STEP-Studien bereits zu Studienbeginn im Zielbereich (STEP 1: 126/80 mmHg, STEP 2: 130/80 mmHg, STEP 3: 124/80 mmHg). Von klinischer Relevanz wäre eine verbesserte Blutdruckeinstellung bei Teilnehmern mit vorbestehendem Hypertonus. Subgruppenanalysen hierzu fehlen, die höhere Absetzrate antihypertensiver Medikation unter Semaglutid (STEP 5: 26 % vs. 8 %) spricht jedoch dafür, dass auch Teilnehmer mit Hypertonus von Semaglutid hinsichtlich ihrer Blutdruckeinstellung profitierten.

Der **HbA_{1c}-Wert** sank bei Teilnehmern ohne T2DM (STEP 1,3) unter Semaglutid geringfügig stärker als unter Placebo (Semaglutid vs. Placebo, Woche 68: –0,5 % vs. –0,3 %). Die Studienautoren geben an, dass hierdurch nach 68 Wochen bei deutlich mehr initial prädiabetischen Teilnehmern eine normoglykämische Stoffwechsellage erreicht werden konnte (STEP 1: 84 % vs. 48 %, STEP 3: 90 % vs. 55 %). Die Langzeitstudie STEP 5 kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Die STEP-Studien übernahmen die Kriterien der American Diabetes Association (ADA) (11), nach welchen ein Prädiabetes bereits bei einem HbA_{1c} ab 5,7 % oder einem Nüchternglukosewert ab 100 mg/dl vorliegt. Die AkdÄ und die DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin) präferieren die WHO-Grenzwerte (12) mit einer Nüchternglukoseschwelle von 110 mg/dl, da die Anwendung der ADA-Kriterien zu einem starken Anstieg der Prävalenz von „Prädiabetes“ führt (siehe Nationale Versorgungs-

11 American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1):S11-S24. doi: 10.2337/dc17-S005.

12 International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas – Tenth edition*; 2021. Verfügbar unter: <https://diabetesatlas.org/>.

leitlinie Diabetes mellitus, Anhang 9 (13)). Aus Sicht der AkdÄ ist unklar, ob die durch Semaglutid verhinderte „prädiabetische“ Stoffwechsellage relevant das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst.

Bei Teilnehmern mit T2DM (STEP 2) fiel die HbA_{1c}-Senkung unter Semaglutid erwartungsgemäß deutlicher aus, da Semaglutid glukoseabhängig die Insulinsekretion stimuliert und die Glucagonsekretion hemmt. Dabei unterschied sich die HbA_{1c}-Senkung nicht relevant zwischen der höheren, zur Gewichtsregulierung zugelassenen Dosis von 2,4 mg und der zur Blutzuckereinstellung gebräuchlichen Dosis von 1,0 mg (Semaglutid 2,4 mg vs. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo, Woche 68: -1,6 % vs. -1,5 % vs. -0,4 %). Ein zusätzlicher Nutzen der höheren Semaglutid-Dosis hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle ist somit nicht belegt.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen waren sehr häufig (Semaglutid vs. Placebo: 73 % vs. 47 %). Die Prävalenz von Übelkeit, Durchfall und Erbrechen nahm nach 20 Wochen Therapie allmählich ab, blieb jedoch deutlich häufiger als unter Placebo. Die Prävalenz von Obstipation war über den Studienverlauf konstant hoch bei 10 %. Weitere häufige, unter Semaglutid vermehrt aufgetretene unerwünschte Ereignisse waren Kopfschmerzen, Schwindel, Fatigue und Alopezie. Unter Semaglutid traten selten, aber gehäuft Fälle von Pankreatitis (0,2 % vs. < 0,1 %) sowie von Cholelithiasis (1,6 % vs. 1,1 %) auf. Das Nebenwirkungsspektrum war bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar, allerdings trat eine Cholelithiasis bei Jugendlichen häufiger auf (Semaglutid vs. Placebo: 3,8 % vs. 0).

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Laut Fachinformation (14) soll Semaglutid bei Jugendlichen abgesetzt werden, wenn ihr BMI nach 12-wöchiger Therapie mit Semaglutid in der maximal verträglichen Dosis um weniger als 5 % gesunken ist. Dieses **fehlende Ansprechen** betraf in der Studie STEP TEENS etwa jeden vierten Jugendlichen. Bei Erwachsenen wurde keine Absetzregel in die Fachinformation aufgenommen, da etwa die Hälfte der Studienteilnehmer, die bis Woche 20 Non-Responder waren, bei einer fortgesetzten Therapie mit Semaglutid einen Gewichtsverlust > 5 % erreichten. Insbesondere bei Patienten mit T2DM ist jedoch mit einem relevanten Anteil an dauerhaften Non-Respondern zu rechnen. Aus Sicht der AkdÄ sollte spätestens nach 68 Wochen Semaglutid abgesetzt werden, wenn kein Gewichtsverlust > 5 % erreicht wurde. Außerdem ist nach Einschätzung der AkdÄ das Nutzen-Risiko-Verhältnis kritisch zu überdenken, wenn der Gewichtsverlust unter 10 % bleibt.
- Semaglutid führte häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Der **Flüssigkeitsverlust** durch Erbrechen und Durchfall kann in seltenen Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Insbesondere ältere Patienten und Patienten mit Begleiterkrankungen sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Erbrechen und Durchfall die Trinkmenge erhöht und gegebenenfalls die Begleitmedikation (zum Beispiel Diuretika) pausiert oder reduziert werden muss.
- Bei Studienteilnehmern ohne T2DM waren **Hypoglykämien** selten und nicht gehäuft unter Semaglutid. Bei Patienten mit T2DM ist unter Semaglutid jedoch vermehrt mit

13 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung; Version 3.0; AWMF-Register-Nr. nvl-001; DOI: 10.6101/AZQ/000503; 15.5.2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>.

14 Novo Nordisk. Fachinformation "Wegovy® 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 1,7 mg / 2,4 mg Injektionslösung im Fertigpen", Wegovy® 0,5 mg / 1 mg / 1,7 mg / 2,4 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen"; April 2023.

Hypoglykämien zu rechnen (STEP 2: 6,2 % vs. 2,5 %). Diese können auch bei Patienten auftreten, die keine Sulfonylharnstoffe oder Insulin erhalten. Patienten mit Insulintherapie konnten an der Studie STEP 2 nicht teilnehmen. Es liegen deshalb keine Daten zur Kombination aus Semaglutid 2,4 mg mit Insulin vor. Insbesondere in der Einstellungsphase ist der Blutzucker engmaschig zu überwachen und die Dosis des Insulins und der Sulfonylharnstoffe anzupassen.

- Bei Personen mit T2DM traten unter Semaglutid 2,4 mg vermehrt Fälle einer **diabetischen Retinopathie** auf (4,0 % vs. 2,7 %) auf. Unter der geringeren Semaglutid-Dosis von 1 mg zeigte sich kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie. Es gibt jedoch Hinweise aus einer früheren Studie (SUSTAIN-6 (15)), dass bei Patienten mit vorbestehender Retinopathie bereits unter Semaglutid 1 mg vermehrt Komplikationen auftreten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Semaglutid in der Dosis von 2,4 mg ist deshalb bei vorbestehender diabetischer Retinopathie besonders kritisch abzuwägen.
- In den STEP-Studien traten **psychiatrische Störungen** oder Suizidalität unter Semaglutid nicht gehäuft auf. Allerdings waren Patienten mit mindestens mittelgradiger depressiver Symptomatik oder einem Suizidversuch in der Vorgeschichte von den Studien ausgeschlossen. Die EMA überprüft derzeit anhand von Spontanberichten das Risiko von Suizidalität unter GLP-1-Agonisten (16).

15 Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.

16 European Medicines Agency. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists; 11.7.2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2}	Kosten pro Jahr ³
2,4 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen	1 x 2,4 mg / Woche	3936,39 €

Stand Lauer-Taxe: 15.09.2023.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Erhaltungsdosis; das Dosis eskalationsschema zur Einleitung der Therapie ist der Produktinformation zu entnehmen; ³Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

Weiterführende Informationen

Semaglutid (Wegovy®) wurde in [Anlage II](#) (Lifestyle-Arzneimittel) der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen und ist damit nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig. Eine Bewertung des Zusatznutzens anhand der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erfolgt deshalb nicht.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Wegovy®](#), erschienen am 10. März 2022 und 9. Juni 2023. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 27. September 2023 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/na>.

Dapagliflozin (Forxiga®) – frühe Nutzenbewertung

In Kürze

- Die Zulassung von Dapagliflozin wurde am 03.02.2023 erweitert auf Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) > 40 %.
- Nach Einschätzung des IQWiG ist in dieser Indikation ein Zusatznutzen für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ohne chronische Nierenerkrankung (CKD) nicht belegt. Für Erwachsene ohne T2DM und für Erwachsene mit T2DM und gleichzeitiger CKD sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- Aus Sicht der AkdÄ besteht für die neue Indikation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- Der G-BA beschloss einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte die folgende Fragestellung fest und definierte dazu die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Indikation	ZVT
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %	optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome

Arzneimittel

Dapagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2). Bei Hyperglykämie bewirkt Dapagliflozin eine verstärkte renale Glukose-Ausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung. Der Wirkmechanismus bei Herzinsuffizienz ist noch nicht vollständig geklärt. Neben der im Vordergrund stehenden diuretischen Wirkung werden auch Effekte auf den Myokardstoffwechsel, auf Ionenkanäle und Adipokine sowie auf eine Myokardfibrose diskutiert.

Krankheitsbild

In Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) werden verschiedene Formen der Herzinsuffizienz unterschieden. Die Zulassungserweiterung von Dapagliflozin auf Erwachsene mit LVEF > 40 % umfasst sowohl Erwachsene mit HFpEF (Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF bei einer LVEF \geq 50 %) als auch mit HFmrEF (Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter LVEF bei einer LVEF von 40–49 %).

Vorgelegte Evidenz

Die Studie **DELIVER** (1) untersuchte, ob Erwachsene mit Herzinsuffizienz auch dann von Dapagliflozin profitieren, wenn die LVEF über 40 % liegt. Männliche und weibliche Patienten wurden etwa gleich häufig eingeschlossen. Die Teilnehmer (n = 6263) wurden im Verhältnis 1:1 zur einmal täglichen Gabe von Dapagliflozin 10 mg oder Placebo randomisiert. Zusätzlich sah das Studienprotokoll in beiden Studienarmen eine individuell optimierte Begleittherapie vor. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Studie wurde ereignisgesteuert nach 1117 Ereignissen des primären Endpunktes beendet. Die Behandlungsdauer betrug im Median 27 Monate.

Dossierbewertung des IQWiG

Aus Sicht des IQWiG (2) schränken insbesondere folgende Punkte die Aussagesicherheit der Studie DELIVER ein:

- **Selektion der Studienteilnehmer:** Die in DELIVER gewählten NT-proBNP-Schwellenwerte lagen deutlich höher als in aktuellen Leitlinien (Einschlusskriterien DELIVER vs. leitlinienkonforme Diagnosekriterien: ohne Vorhofflimmern/-flattern > 300 pg/ml vs. > 125 pg/ml; mit Vorhofflimmern/-flattern > 600 pg/ml vs. > 365 pg/ml).
- **Teilweise inadäquate Begleittherapie:**
 - Antihypertensiva: Zu Studienbeginn war der Blutdruck bei 22 % der Patienten erhöht (systolisch \geq 140 mmHg oder diastolisch \geq 90 mmHg). Die mittleren Blutdruckwerte änderten sich im Studienverlauf nur geringfügig. Es ist deshalb anzunehmen, dass in der Studie DELIVER der Blutdruck bei einem relevanten Anteil der Patienten unzureichend eingestellt war.
 - Diuretika: Unter Dapagliflozin reduzierte sich im Mittel das Körpergewicht stärker als unter Placebo (–1,98 kg vs. –0,59 kg). Der unterschiedliche Gewichtsverlauf weist darauf hin, dass die diuretische Therapie unter Placebo nicht in dem Maße angepasst wurde, wie es der diuretischen Wirkung von Dapagliflozin im Interventionsarm entsprach.
 - Antidiabetika: Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (3) empfiehlt für kardiovaskulär erkrankte Patienten mit T2DM die Kombination von Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko soll eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden. Es ist unklar, wie viele Patienten in der Studie DELIVER an T2DM und einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung litten. Aufgrund der Patientencharakteristika ist jedoch anzunehmen, dass bei den meisten Patienten mit T2DM ein „hohes“ kardiovaskuläres Risiko bestand. Im Kontrollarm wurden diese Patienten mehrheitlich nicht entsprechend den Empfehlungen der NVL behandelt: SGLT-2-Inhibitoren durften im Kontrollarm nicht eingesetzt werden und nur sehr wenige Patienten erhielten GLP-1-RA (< 3 %).

Aus Sicht des IQWiG gilt die Empfehlung zu SGLT-2-Inhibitoren nur für Patienten ohne CKD, da laut IQWiG nur für Patienten mit normaler Nierenfunktion ausreichende Studiendaten für SGLT-2-Inhibitoren vorliegen. Eine inadäquate Therapie des T2DM bestand deshalb nach Einschätzung des IQWiG nur bei Patienten ohne CKD.

Literatur

1 Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA de, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387 (12):1089–98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.

2 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung. Köln; 30.5.2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a23-11_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v-1-0.pdf.

3 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung; Version 3.0; AWMF-Register-Nr. nvl-001; DOI: 10.6101/AZQ/000503; 15.5.2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>.

Aus Sicht des IQWiG wurde die ZVT bei Patienten mit T2DM ohne CKD nicht umgesetzt. Für die übrigen Patientengruppen (Patienten ohne T2DM oder Patienten mit komorbidem T2DM/CDK) ist laut IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar, da unklar ist, welchen Anteil Patienten mit T2DM ohne CKD an der Gesamtpopulation hatten.

Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ (4) stimmt mit dem IQWiG in folgenden Punkten überein:

- Durch die hohen NT-proBNP-Schwellenwerte erfolgte eine Selektion zugunsten schwerer erkrankter Patienten. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit niedrigeren NT-proBNP-Werten einen geringeren Nutzen von Dapagliflozin haben als die in der Studie DELIVER untersuchte Patientenpopulation.
- Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck erscheint fraglich: In Subgruppenanalysen hatte Dapagliflozin eine signifikant geringere Wirksamkeit bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 128 mmHg. Diese Patienten wurden unter Dapagliflozin sogar numerisch etwas häufiger stationär aufgenommen als unter Placebo.
- Die verstärkte Diurese unter Dapagliflozin erklärt zumindest teilweise die Abnahme herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen. Es ist unklar, welche Wirksamkeit Dapagliflozin gezeigt hätte, wenn im Kontrollarm eine gleich starke Diurese erzielt worden wäre wie unter Dapagliflozin.

Aus Sicht der AkdÄ muss die Teilgruppe der Patienten mit T2DM ohne CKD nicht separat betrachtet werden. Die durch das IQWiG zitierte NVL (3) schränkt die Empfehlung zu SGLT-2-Inhibitoren nicht auf Patienten mit einer GFR > 60 ml/min ein. Zweifel an einer adäquaten Therapie des T2DM bestehen für die AkdÄ deshalb unabhängig von dem Vorliegen einer CKD.

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Dapagliflozin nicht beeinflusst. Die gezeigte Reduktion von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen (absolut 2,8 % über 27 Monate) ist aus Sicht der AkdÄ klinisch von eher geringer Relevanz, da keine signifikante Abnahme der Gesamthospitalisierungen bestand und keine klinisch relevante Verbesserung von Lebensqualität und Gesundheitszustand erreicht wurde. Zusammenfassend sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Beschluss des G-BA

Der G-BA (5) leitet aus der Reduktion an herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (≥ 15 % für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS) einen geringen Zusatznutzen ab. Dabei sieht der G-BA wie das IQWiG und die AkdÄ Unsicherheiten bei der Patientenpopulation (Selektion von Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren aufgrund hoher NT-proBNP Schwellenwerte) sowie bei der Umsetzung der ZVT (insbesondere unzureichende Blutdruckeinstellung und nur vereinzelte Behandlung des T2DM mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-RA im Kontrollarm). Daher beschließt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet): chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %. Berlin; 22.6.2023. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dapagliflozin/Dapagliflozin-230622.pdf.

5 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Berlin; 17.8.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9717/2023-08-17-AM-RL-XII-Dapagliflozin_D-906-TrG.pdf.

Tabelle 2: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Difelikefalin

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Zusatznutzen nicht belegt <ul style="list-style-type: none"> mit T2DM und mit CKD 	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <ul style="list-style-type: none"> ohne T2DM und ohne CKD oder mit/ohne T2DM und mit CKD 		

Dieser Artikel wurde am 4. Oktober 2023 vorab online veröffentlicht.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„UAW-News International“: Anwendungsbeschränkung von Fluorchinolonen

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2023; 120: A 1700-1701

Chinolon- und Fluorchinolon-haltige Antibiotika werden seit vielen Jahren zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt. Während die früher angewendeten Chinolone ein enges Wirkspektrum gegen Gram-negative Erreger besaßen, sind die neueren Fluorchinolone breiter wirksam (1). In Deutschland sind aktuell die Fluorchinolone Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin zugelassen (2), wobei Delafloxacin noch nicht auf dem Markt erhältlich ist. Das am häufigsten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnete Fluorchinolon ist Ciprofloxacin mit über 7 Millionen definierten Tagesdosen im Jahr 2021 (3).

Auf Initiative des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) überprüfte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) 2017–2018 im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens in der gesamten EU das Risiko für sehr seltene, jedoch langanhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen im Zusammenhang mit systemisch wirkenden (systemische und inhalative Anwendung) Fluorchinolonen (2). Adressiert wurden hauptsächlich muskuloskeletale und neuropsychiatrische Reaktionen (wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Gangstörung, Neuropathie, Depression, Fatigue, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigungen von Hören, Sehen, Riechen und Schmecken). Diese können bereits während der Anwendung, aber auch mit einer Zeitverzögerung von einigen Monaten auftreten (4, 5). Für das Verfahren wertete der PRAC nicht nur klinische und nichtklinische Studiendaten aus, sondern auch Spontanmeldungen und wissenschaftliche Literatur (1). Im Ergebnis wurde die Anwendung von Fluorchinolon-haltigen Arzneimitteln deutlich eingeschränkt (siehe Kasten 1): Einige Indikationen, für die das Nutzen-Risiko-Verhältnis nun als negativ bewertet wird, wurden komplett gestrichen. Dazu gehören beispielsweise Pharyngitis und Tonsillitis, da diese nicht schweren Erkrankungen zumeist viral bedingt sind und für bakterielle Formen besser geeignete Antibiotika zur Verfügung stehen. Bei einigen anderen bakteriellen Infektionen sollten Fluorchinolone nur angewendet werden, wenn die üblicherweise verwendeten Antibiotika nicht geeignet sind. Hierzu zählen unter anderem unkomplizierte Zystitis und akute bakterielle Rhinosinusitis. Ohne Einschränkungen des Anwendungsgebiets blieben bestimmte schwere Infektionen oder Infektionen mit möglicherweise schwerwiegenden Komplikationen wie komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis bestehen (siehe Tabelle 1) (1). Im April 2019 wurden die Angehörigen der Heilberufe in einem ersten Rote-Hand-Brief hierüber informiert (4).

Seither wurde eine von der EMA finanzierte Arzneimittelanwendungsstudie (study of impact of EU label changes for fluoroquinolone containing medicinal products for systemic and inhalation use – post-referral prescribing trends) zu systemisch wirkenden Fluorchinolonen durchgeführt (6). Dazu wurden ambulante Verordnungen von Fluorchinolo-

Literatur

- 1 European Medicines Agency. Assessment report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data: Quinolone and fluoroquinolone medicinal products for systemic and inhalation use; EMA/818158/2018. London; 16.10.2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-assessment-report_en.pdf.
- 2 Ortiz de Orué Lucana D, Gröger T, Lee SM, Lex D, Huber M. Zehn Jahre PRAC – der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz. Bulletin für Arzneimittelsicherheit 2023; (2):30–8.
- 3 Kern WV. Bakterielle und virale Infektionserkrankungen und Mykosen. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2022. Berlin: Springer-Verlag; 2022. S. 361–83.
- 4 Zulassungsinhaber Fluorchinolon-haltiger Arzneimittel. Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen – Anwendungsbeschränkungen; Rote-Hand-Brief; 8.4.2019.
- 5 Zulassungsinhaber Fluorchinolon-haltiger Arzneimittel. Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolon-haltige Antibiotika – Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen; Rote-Hand-Brief; 7.6.2023.
- 6 Pacurariu A, Flach C, Markov E, Lysen T, Ly N, Layton D. Study of impact of EU label changes for fluoroquinolone containing medicinal products for systemic and inhalation use – post-referral prescribing trends: Final Study Report V 3.0; EMA/430636/2019; 31.3.2022. Verfügbar unter: <https://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/48007>.

Kasten 1: Anwendungsbeschränkungen von Fluorchinolonen (1, 4, 5)

Fluorchinolone (systemische und inhalative Anwendung) sollten NICHT angewendet werden

- zur Behandlung von nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (wie Pharyngitis, Laryngitis, Tonsillitis, akute Bronchitis);
- zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Infektionen (einschließlich unkomplizierter Zystitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media), es sei denn, üblicherweise für diese Infektionen empfohlene Antibiotika werden als ungeeignet erachtet;
- bei nichtbakteriellen Infektionen (z. B. nichtbakterielle [chronische] Prostatitis);
- zur Prävention von Reisediarrhoe oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege;
- zur Prophylaxe bei Operationen oder Eingriffen am Urogenitaltrakt (z. B. transrektale Prostatabiopsie)
- wenn zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum aufgetreten sind.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Älteren, eingeschränkter Nierenfunktion, nach Organtransplantation sowie bei gleichzeitiger Kortikosteroidbehandlung, da bei diesen Patienten das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und Fluorchinolonen sollte vermieden werden. Bei ersten Anzeichen von schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die Behandlung beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

nen aus den Jahren 2016 bis 2021 aus Belgien, Deutschland, Frankreich, den Niederlanden, Spanien und dem Vereinigten Königreich ausgewertet. Die Häufigkeit der Verschreibung schwankte in allen Kalenderjahren und lag zwischen 0,7 (minimaler Wert in Großbritannien) und 8,0 Verordnungen (maximaler Wert in Spanien) pro 1000 Personen pro Monat. Am häufigsten wurden Fluorchinolone bei Menschen über 75 Jahren verordnet. Die Indikation für die Fluorchinolon-Behandlung war in den Daten häufig nicht ersichtlich. Wenn jedoch die Indikation abgeleitet werden konnte, dann waren die häufigsten Indikationen Atemwegs-, unkomplizierte Harnwegs- sowie Ohrinfektionen. Außer in Großbritannien war der Anteil der Off-label-Verordnungen höher als der Anteil der In-label-Verordnungen. Während des Studienzeitraums wurde eine Abnahme der Fluorchinolon-Verordnungen in Deutschland beobachtet. Da dieser Trend allerdings schon vor der Änderung der Fachinformation und dem Rote-Hand-Brief in 2019 begonnen hat, kann er nicht allein auf die regulatorischen Maßnahmen zurückgeführt werden (2, 6).

Der PRAC fasste sich angesichts dieser Daten erneut mit dem Risiko langanhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender, schwerwiegender Nebenwirkungen von systemisch wirkenden Fluorchinolonen. Seiner Empfehlung folgend wurde im Juni dieses Jahres ein neuerlicher Rote-Hand-Brief versendet, um an die Anwendungsbeschränkungen zu erinnern (siehe Kasten 1) (5).

Im Rahmen des oben erwähnten EU-weiten Risikobewertungsverfahrens wurden keine aussagekräftigen Fallberichte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit lokal angewendeten Fluorchinolonen identifiziert. Die Anwendung von Fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln an Augen und Ohren sollte jedoch vermieden werden, wenn zuvor

Tabelle 1: Orientierende Übersicht über die Anwendungsgebiete von Fluorchinolonen* (1, 5)

KEINE Anwendung von Fluorchinolonen	Anwendung NUR, WENN die üblicherweise empfohlenen Antibiotika ungeeignet sind	Anwendung ohne Einschränkung
<p>Nicht schwere oder selbstlimitierende Infektionen wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharyngitis • Laryngitis • Tonsillitis • akute Bronchitis <p>Nichtbakterielle Infektionen, z. B. nicht bakterielle (chronische) Prostatitis</p> <p>Prävention von Reisediarrhoe oder von rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege</p> <p>Prophylaxe bei Operationen oder Eingriffen am Urogenitaltrakt (z. B. transrektale Prostatabiopsie)</p> <p>Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen nach einem Chinolon oder Fluorchinolon hatten</p>	<p>Überwiegend leicht bis mittelschwere Infektionen wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • unkomplizierte Zystitis • akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung • ambulant erworbene Pneumonie • komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen • akute bakterielle Rhinosinusitis • akute Otitis media 	<p>Bestimmte schwere Infektionen</p> <p>Nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung</p>
<p>* Details zu den zugelassenen Anwendungsgebieten der einzelnen Arzneimittel sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.</p>		

schwere und insbesondere anhaltende Nebenwirkungen nach systemischer oder inhalativer Anwendung aufgetreten sind (7).

Im aktuellen Rote-Hand-Brief wird noch an zwei weitere Risiken im Zusammenhang mit Fluorchinolonen erinnert, nämlich das Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen sowie das Risiko von Herzklappenregurgitation und -insuffizienz (5). Bei Patienten mit Risikofaktoren für diese Erkrankungen, sollten Fluorchinolone mit systemischer Wirkung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden (8, 9).

Fazit

Trotz der Anwendungsbeschränkungen werden systemisch wirkende Fluorchinolone auch in Deutschland weiterhin außerhalb der empfohlenen Anwendungsgebiete angewendet. Aufgrund des Risikos für teilweise langanhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen soll nochmals erinnert werden, dass sie nur in den zugelassenen Indikationen und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden sollen. Zu beachten ist, dass in vielen Indikationen Fluorchinolone nur als Mittel der letzten Wahl angewendet werden sollen (siehe Tabelle 1). Patienten sollten über die Risiken aufgeklärt und aufgefordert werden, bei den ersten Anzeichen für derartige Nebenwirkungen die Behandlung zu pausieren und ärztlichen Rat einzuholen. Besondere Vorsicht ist geboten bei Älteren, Niereninsuffizienz, gleichzeitiger Kortikosteroidbehandlung und nach Organtransplantation.

7 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. FAQ zu Fluorchinolon-Antibiotika [Stand: 04.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themendossiers/Fluorchinolone/Fluorchinolone_FAQ.html?nn=594580.

8 Zulassungsinhaber Fluorchinolon-haltiger Arzneimittel. Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen; Rote-Hand-Brief; 26.10.2018.

9 Zulassungsinhaber Fluorchinolon-haltiger Arzneimittel. Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz; Rote-Hand-Brief; 29.10.2020.

OTC-Arzneimittel: Verschreibungspflichtige Packungsgrößen können wirtschaftlich sein

Einige Arzneimittel sind in identischer Dosierung/Wirkstärke und mit gleichem oder sehr ähnlichem Anwendungsgebiet sowohl als verschreibungspflichtige Präparate (Rx-Arzneimittel) als auch als rezeptfreie OTC-Arzneimittel verfügbar (Tabelle 1).

Dicheva-Radev, S.

Tabelle 1: Beispiele für Wirkstoffe, die in gleicher Wirkstärke als OTC und als verschreibungspflichtige Arzneimittel verfügbar sind (Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.10.2023)

Wirkstoff / Dosis pro Einheit	OTC-Arzneimittel	Verschreibungspflichtige Arzneimittel
Acetylcystein 200 mg pro Brausetablette	ACC akut 200 Brausetabletten	ACC 200 Brausetabletten
Aciclovir 50 mg / g Creme	Aciclovir AbZ Lippenherpescreme	Aciclovir Creme-1A Pharma
Almotriptan 12,5 mg pro Tablette	Dolortriptan bei Migräne Filmtabletten ¹	Almogran 12,5 mg Filmtabletten
Desloratadin 5 mg pro Tablette	Desloraderm 5 mg Filmtabletten	Aerius 5 mg Filmtabletten
Diclofenac 9,31 mg / g Gel	Voltaren Schmerzgel	Voltaren Emulgel
Ibuprofen 400 mg pro Tablette	Ibuprofen AbZ 400 mg akut Filmtabletten	Ibuprofen AbZ 400 mg Filmtabletten
Levocetirizin 5 mg pro Tablette	Levocetirizin ADGC 5 mg Filmtabletten	Xusal 5 mg Filmtabletten
Loperamid 2 mg pro Kapsel	Loperamid akut-1A Pharma Hartkapseln ²	Loperamid-1A Pharma Hartkapseln
Mometason 50 µg/Sprühstoß Nasenspray	Mometahexal Heuschnupfenspray 50 µg/Sprühstoß	Mometahexal 50 µg/Sprühstoß Nasenspray
Naproxen 250 mg pro Tablette	Naproxen-1A Pharma 250 mg Tabletten	Naproxen AL 250 Tabletten
Naratriptan 2,5 mg pro Tablette	Naratriptan-1A Pharma bei Migräne 2,5 mg Filmtabletten ¹	Naratriptan-1A Pharma 2,5 mg Filmtabletten
Sumatriptan 50 mg pro Tablette	Sumatriptan HEXAL bei Migräne 50 mg Tabletten ¹	Sumatriptan-HEXAL N 50 mg Tabletten

¹OTC sind nur Packungen mit maximal 2 Tabletten; ²OTC sind nur Packungen mit maximal 10 Kapseln.

Obwohl die Wirkstoffmenge identisch ist, können sich die zugelassenen Anwendungsgebiete der OTC- und der Rx-Arzneimittel unterscheiden. In der Regel sind die apothekenpflichtigen Varianten bei akuten Beschwerden zugelassen, die verschreibungspflichtigen jedoch bei chronischen Erkrankungen oder in erweiterten Indikationsgebieten. So sind die Rx-Mometason-Nasensprays bereits für Kinder ab 3 Jahren zugelassen, während die OTC-Präparate nur für Erwachsene zugelassen sind, sofern die Erstdiagnose der saisonalen allergischen Rhinitis durch einen Arzt erfolgt ist (1, 2). Das verschreibungspflichtige Voltaren Emulgel ist im Gegensatz zum Voltaren Schmerzgel (OTC) zusätzlich bei Thrombophlebitis superficialis zugelassen (3, 4). OTC-Arzneimittel mit Acetylcystein (ACC) sind nur zur Verflüssigung des Schleims und Erleichterung des Abhustens bei erkältungsbedingter Bronchitis zugelassen (5). Die Rx-Präparate hingegen sind indiziert zur sekretolytischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen wie z. B. COPD (6).

OTC-Arzneimittel sind apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Sie sind von der Versorgung nach § 31 SGB V grundsätzlich ausgeschlossen und können somit nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden (Ausnahme: Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) sowie als Begleitmedikation gemäß Fachinformation und zur Behandlung von Nebenwirkungen von Rx-Arzneimitteln (§ 12 AM-RL)).

Literatur

- Hexal AG. Fachinformation „Mometahexal 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension“; Oktober 2019.
- Hexal AG. Fachinformation „Mometahexal 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray“; September 2020.
- GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG. Fachinformation „Voltaren Emulgel 1,16 % Gel“; Juni 2022.
- GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG. Fachinformation „Voltaren Schmerzgel 11,6 mg/g Gel“; Juni 2022.
- Hexal AG. Fachinformation „ACC® akut Hustenlöser“; April 2023.
- Hexal AG. Fachinformation „ACC® 200 mg Brausetabletten, ACC® long, 600 mg Brausetabletten“; August 2019.

Ob Ärztinnen und Ärzte verschreibungspflichtige Arzneimittel verordnen dürfen, wenn von dem gleichen Wirkstoff auch OTC-Präparate im Handel sind, ist eine Frage der Wirtschaftlichkeitsgebots. Sind therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe erhältlich, die das gleiche Anwendungsgebiet haben, ist die Ärztin bzw. der Arzt gehalten, das apothekenpflichtige Arzneimittel zu empfehlen und nicht das verschreibungspflichtige zu verordnen. Dazu heißt es derzeit in §12 Abs. 11 der AM-RL (7):

„Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt soll nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zulasten des Versicherten verordnen, wenn sie zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend sind. Die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels kann unwirtschaftlich sein.“

Und in § 9, Abs. 2 Satz 1 der AM-RL (7):

„Stehen zum Erreichen eines Therapieziels mehrere gleichwertige Behandlungsstrategien zur Verfügung, soll die nach Tagestherapiekosten und Gesamtbehandlungsdauer wirtschaftlichste Alternative gewählt werden.“

Daraus resultiert, dass die Verordnung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, zu denen OTC-Arzneimittel verfügbar sind, als unwirtschaftlich angesehen wird. Die gesetzlichen Krankenkassen haben in der Vergangenheit in solchen Fällen häufig Regressanträge gegenüber Ärztinnen und Ärzten gestellt (8).

Nun hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, den § 12 Abs. 11 der AM-RL zu ändern, indem folgender Satz angefügt wird (9):

„Ist bei Arzneimitteln mit gleichem Wirkstoff, gleicher Wirkstärke und identischem Anwendungsgebiet eine ausreichende Versorgung durch nicht verschreibungspflichtige Packungsgrößen nicht gewährleistet, kann die Verordnung verschreibungspflichtiger Packungsgrößen wirtschaftlich sein.“

Der neue Passus hebt hervor, dass Ärztinnen und Ärzte nicht immer auf die OTC-Variante verweisen müssen. Er stellt klar: Wenn es für eine ausreichende Versorgung erforderlich ist, können rezeptpflichtige Packungsgrößen wirtschaftlich sein. Die Änderung tritt nach rechtlicher Prüfung durch das Bundesministerium für Gesundheit und Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Anlass für die klarstellende Regelung ist, dass einige Triptane sowohl als nicht verschreibungspflichtige als auch als verschreibungspflichtige Arzneimittel erhältlich sind, die sich allein in der Anzahl der Tabletten unterscheiden, nicht aber im Wirkstoff, in der Wirkstärke oder dem Anwendungsgebiet. Arzneimittel mit Triptanen in einer nicht verschreibungspflichtigen kleinen Packungsgröße (2 Tabletten) können bei gelegentlich auftretenden Migräneattacken einmalig und möglichst früh in der Attacke eingenommen werden. Für die Behandlung von häufig auftretenden Migräneattacken sind OTC-Triptane jedoch ungeeignet, da die Tablettenmenge für den Bedarf der an Migräne leidenden Person nicht ausreicht. Die fehlende Eignung der nicht verschreibungspflichtigen Packungsgrößen für die Behandlung von mehrmals im Monat auftretenden Migräneattacken ergibt sich auch aus Warnhinweisen zur Einnahme der Triptane in den Fachinformationen, die

7 Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung – AM-RL. Berlin, 19.09.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3242/AM-RL-2023-03-28_ik-2023-09-19_AT-18-09-2023-B3.pdf.

8 Heyde I, Peters H, Dicheva S, Fuchs D. ACC und Co: keine Erstattung bei Apothekenpflicht? DAZ 2011; 151(40):114.

9 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 12 Absatz 11. Berlin, 21. September 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6181/2023-09-21_AM-RL_Paragraf-12_Absatz-11_Aenderung.pdf.

unter anderem auf eine notwendige ärztliche Untersuchung bei dieser Häufigkeit von Attacken hinweisen. Somit ist eine Verordnung von Triptan-haltigen Arzneimitteln in verschreibungspflichtigen Packungsgrößen trotz Verfügbarkeit von nicht verschreibungspflichtigen Packungsgrößen in den Fällen nicht unwirtschaftlich, in denen Migräneattacken mehrmals pro Monat auftreten. Bei Verordnung verschreibungspflichtiger Packungsgrößen von Triptan-haltigen Arzneimitteln, die auch als sogenannte OTC-Präparate erhältlich sind, sollte die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt die Häufigkeit der Migräneattacken in der Patientenakte dokumentieren. Hierzu kann auch ein Schmerztagebuch herangezogen werden (10).

Fazit für die Praxis

Manche Wirkstoffe sind sowohl als nicht verschreibungspflichtige als auch als verschreibungspflichtige Arzneimittel erhältlich, die sich nicht im Wirkstoff, in der Wirkstärke oder dem Anwendungsgebiet unterscheiden. Nach der AM-RL sind Ärztinnen und Ärzte gehalten, das apothekenpflichtige OTC-Arzneimittel zu empfehlen und nicht das verschreibungspflichtige zu verordnen. Wenn es für eine ausreichende Versorgung erforderlich ist, können rezeptpflichtige Packungsgrößen wirtschaftlich sein. Dies ist zum Beispiel bei Triptan-haltigen Arzneimitteln der Fall. Bei Verordnung dieser in verschreibungspflichtigen Packungsgrößen sollte die Häufigkeit der Migräneattacken in der Patientenakte dokumentiert werden, zum Beispiel anhand eines Schmerztagebuchs.

Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

¹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 12 Absatz 11. Berlin, 21. September 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9793/2023-09-21_AM-RL_Paragraf-12_Absatz-11_Aenderung_TrG.pdf.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin
stanislava.dicheva-radev@baek.de

Erratum Heft 2/2023

Im Beitrag „Zulassungserweiterung für Dupilumab“ auf Seite 88–90 im Heft 2/2023 ist uns ein Fehler unterlaufen. Die in Tabelle 1 dargestellten zugelassenen Indikationen beziehen sich auf Dupilumab 200 und 300 mg. Allerdings ist Dupilumab 300 mg auch für drei weitere Indikationen zugelassen, die wir nicht dargestellt hatten: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, Prurigo nodularis und eosinophile Ösophagitis.

Korrigierte Tabelle 1: Zugelassene Indikationen von Dupilumab (Dupixent®) (1;2)

Indikation	Altersgruppe	Bedingungen
Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder im Fertigpen		
Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder im Fertigpen		
atopische Dermatitis (AD)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	<i>mittelschwere bis schwere AD, wenn eine systemische Therapie in Betracht kommt</i>
	Kinder von 6 Monaten bis 11 Jahre	<i>schwere AD, wenn eine systemische Therapie in Betracht kommt</i>
Asthma	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	<i>Add-on-Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist</i>
	Kinder von 6 bis 11 Jahre	
Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder im Fertigpen		
chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen	Erwachsene	<i>Als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.</i>
Prurigo nodularis	Erwachsene	<i>Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</i>
eosinophile Ösophagitis	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	<i>Zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.</i>

CRSwNP: Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; ICS: inhalative Kortikosteroide.

Literatur

1 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation „Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen“. Stand: März 2023.

2 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation „Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen“. Stand: April 2023.

Weiterhin wies uns der Zulassungsinhaber von Dupixent® Sanofi Aventis Deutschland darauf hin, dass er den Satz „Das ist irreführend, da Dupilumab in dieser Altersgruppe nur bei schwerer AD zugelassen ist“, nicht nachvollziehen könne. Er schrieb uns dazu:

„Die Texte der Fachinformation und die Darstellungen basieren auf Absprachen mit der EMA zu den Ergebnissen der gesamten Studie als auch der für die europäische Zulassung relevanten Subgruppen. Die Texte sind als möglichst objektive und sachlich-korrekte Darstellung der Ergebnisse formuliert.“

Dass die Texte der Fachinformationen im Rahmen der Zulassung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) abgestimmt werden, ist allgemein bekannt und wurde von uns in keiner Weise infrage gestellt. Es ist aber auch allgemein bekannt, dass die Texte der Fachinformationen nicht besonders leserfreundlich und übersichtlich gestaltet sind (3).

Bedeutung von „irreführend“ laut Duden:

einen falschen Eindruck erweckend, zu unzutreffenden Annahmen verleitend

Quelle: <https://www.duden.de/rechtschreibung/irrefuehrend>

In die Studie AD-1539 wurden 162 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD (ITT-Population), definiert als ein Wert von ≥ 3 gemäß IGA (Skala von 0 bis 4), ein Wert ≥ 16 gemäß EASI (Skala von 0 bis 72) und einer betroffenen Körperoberfläche (BSA) von mindestens $\geq 10\%$, untersucht. Von diesen 162 Patienten hatten 125 Patienten eine schwere AD, definiert durch einen Wert von 4 gemäß IGA. 37 Patienten wiesen eine mittelschwere AD auf und entsprachen daher nicht der Population, die von der Zulassung umfasst wird: zur *Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre* (4). Im EPAR werden auch die Ergebnisse zur Subpopulation der Patienten mit schwerer AD dargestellt (4), sodass bei Interesse diese nachvollzogen werden können. In der Fachinformation werden allerdings in einer Tabelle die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AD-1539 erst zum Gesamtanalyse-Datensatz (Patienten mit mittelschwerer und schwerer AD, Full Analysis Set, FAS) angegeben und direkt daneben in derselben Tabelle die relevanteren Ergebnisse zur Subpopulation mit schwerer AD (1;2).

Wir haben in keiner Weise die Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer AD angezweifelt oder eine negative Bewertung vorgenommen. Die FAS-Ergebnisse sind numerisch höher und könnten daher den Eindruck einer besseren Wirksamkeit erwecken, als dies anhand der Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation abzuleiten ist. Das kann aus unserer Sicht durchaus irreführend sein, insbesondere in einer Fachinformation, die 29 Seiten umfasst und Daten aus 17 klinischen Studien zu fünf verschiedenen Indikationen präsentiert.

3 Bericht der Kommission an das europäische Parlament und den Rat gemäß Artikel 59 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (COM (2017) 135 final: <https://dip.bundestag.de/vorgang/bericht-der-kommission-an-das-europäische-parlament-und-den-rat/81350> (letzter Zugriff: 16. Oktober 2023). Brüssel, 22. März 2017.

4 European Medicines Agency: Assessment Report: Dupixent: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf. (letzter Zugriff: 1. September 2023). London, 20. Juli 2017.

Nachruf Dr. med. Gisela Schott, MPH

Unsere langjährige Kollegin, Frau Dr. med. Gisela Schott, MPH ist am 15. November 2023 im Alter von 59 Jahren in Berlin unerwartet verstorben. Wir sind fassungslos und mit tiefer Trauer erfüllt.



Gisela Schott war Fachärztin für Innere Medizin und ihr Engagement galt insbesondere der evidenzbasierten Medizin sowie der Unabhängigkeit ärztlicher Fortbildung und der Bekämpfung von Interessenkonflikten in der ärztlichen Tätigkeit.

Sie studierte Medizin in Münster und Berlin und absolvierte ihr praktisches Jahr in der Abteilung für Innere Medizin m. S. Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Steglitz der FU Berlin. 1994 promovierte sie und begann ihre Ausbildung zur Internistin in der Robert-Rössle-Klinik, Humboldt-Universität Berlin, mit Rotationen in die Kardiologie (Franz-Volhard-Klinik), die Nephrologie (Humboldt-Krankenhaus Berlin) und auf die Intensivstation (Humboldt-Krankenhaus Berlin).

Von 2000 bis 2002 war Gisela Schott wissenschaftliche Mitarbeiterin beim Kinder- und Jugendgesundheitsurvey des Robert Koch-Instituts in Berlin und studierte berufsbegleitend Public Health an der Technischen Universität Berlin (Abschluss 2003 als Magistra Public Health). 2002–2004 war sie als Epidemiologin beim Modellprojekt Mammographie-Screening in Wiesbaden tätig. Im Jahr 2004 begann ihre Tätigkeit als Referentin bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Berlin.

Seit 2013 arbeitete sie nebenberuflich als Fachärztin für Innere Medizin in der Rettungsstelle des Vivantes Klinikum Berlin-Neukölln und machte zudem regelmäßige Vertretungen in einer hausärztlichen Praxis in Berlin.

Die Schwerpunkte ihrer Tätigkeit bei der AkdÄ waren evidenzbasierte Medizin (Leitlinien, Nationale Versorgungsleitlinien), Pharmakovigilanz und Interessenkonflikte in der Medizin. Sie ist Autorin zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen in nationalen und internationalen Fachzeitschriften und hielt regelmäßig Vorträge zu verschiedenen Themen der Arzneimitteltherapie. Gisela Schott koordinierte federführend die Erstellung von Therapieempfehlungen der AkdÄ und entwarf das Konzept der Leitfäden der AkdÄ. Weiterhin war sie

an zahlreichen Stellungnahmen der AkdÄ und der Bundesärztekammer (BÄK) beteiligt. Von 2014 bis 2022 betreute sie den Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit der AkdÄ. Im Jahr 2022 übernahm sie die Leitung des Bereichs AkdÄ und begleitete die Integration der AkdÄ in die Strukturen der BÄK. Seit Mai 2023 arbeitete Frau Schott als Internistin in der Notaufnahme des Klinikums Emil von Behring in Berlin.

Gisela Schott schrieb seit 2008 regelmäßig für den „ARZNEIMITTELBRIEF“, seit 2018 war sie Mitglied der Schriftleitung. Zudem war sie seit 2022 Mitglied des Redaktionskollegiums von „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)“, dem unabhängigen Informationsblatt der AkdÄ, und verfasste zahlreiche Beiträge insbesondere zum Themenschwerpunkt „Transparenz und Unabhängigkeit im Gesundheitswesen“.

Wir werden Gisela Schott als eine sehr aufrechte, äußerst zugewandte, empathische Kollegin und engagierte Ärztin in Erinnerung behalten. In all den Jahren unserer Zusammenarbeit schätzten wir ihre faire, herzliche Art und ihre große fachliche Kompetenz. Sie hatte immer ein offenes Ohr für unsere beruflichen und auch privaten Belange und war dabei immer hilfsbereit, aber auch geradeheraus ehrlich.

Gisela Schott war aufrichtig am Leben ihrer Kolleginnen und Kollegen interessiert und erzählte selbst gern von ihren Kindern, ihrem Ehemann, dem Familienurlaub. Trotz ihrer Ernsthaftigkeit war sie eine fröhliche und humorvolle Frau, mit der wir spontan und herzlich lachen konnten. Dabei lachten ihre schönen blauen Augen immer mit. Gisela Schott unterstützte und förderte ihre Kolleginnen und Kollegen. Sie freute sich aufrichtig über die Erfolge und Glücksmomente anderer und teilte diese Freude mit uns.

Mit einigen Kolleginnen teilte Gisela Schott zudem eine Leidenschaft: das Schwimmen! Manchmal sah man sie morgens in ihrem Büro und ein Badeanzug trocknete am Regal neben den Fachbüchern. Beim gemeinsamen Mittagessen, dem sie immer mit großer Vorfreude „entgegenfieberte“, waren daher die besten Badeseen, Wassertemperaturen und Hallenbäder häufig ein Thema.

Wir werden ihre warmherzige Art und ihr wunderbares Lachen nie vergessen. Wir vermissen sie sehr!

In Gedanken sind wir bei ihrem Ehemann, ihren beiden Kindern, ihren Angehörigen und Freunden.

In tiefer Trauer und innigem Mitgefühl

Der Vorstand der AkdÄ

Wolf-Dieter Ludwig, Bernd Mühlbauer, Johannes Grundmann, Andreas Klinge, Martina Pitzer, Wolfgang Rascher, Sibylle Steiner

Das Redaktionskollegium von AVP

Michael Zieschang, Michael Freitag, Hans Harjung, Bernd Mühlbauer, Ulrich Rosien

und

Für die Geschäftsstelle der AkdÄ

Amin-Farid Aly, Anna Lena Autzen, Nicole Bürger, Stanislava Dicheva-Radev, Claudia Drees, Natascha Einhart, Joachim Jordan, Barbara Kameni, Ursula Köberle, Karoline Luzar, Piraye Özer, Henry Pachtl, Marios Paulides, Claudia Schlegel, Sonja Schulze, Ines Springer, Birgit Vogt, Siegbert Walter

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

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. Bis zu 40 ordentliche und rund 120 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus

Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

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

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

Impressum

Herausgeber

Bundesärztekammer
(Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern)
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel

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

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
c/o
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: avp@baek.de
Web: www.avponline.de
ISSN 0939-2017



Arzneiverordnung in der Praxis
ist Mitglied der International
Society of Drug Bulletins
(www.isdbweb.org)

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

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

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

Die Zeitschrift, einschließlich ihrer Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

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

© Bundesärztekammer 2023

