



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 48 - Ausgabe 1-2

April 2021

EDITORIAL

Außer Spesen nichts gewesen? Eine Bilanz der bisherigen Therapieforschung zu COVID-19 3

THERAPIE AKTUELL

Differenzialdiagnostik und -therapie des männlichen Hypogonadismus 5

ÜBERSICHTSARBEITEN

Nichtorganische Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen 11

NEUE ARZNEIMITTEL

Baricitinib (Olumiant®) 19

Inclisiran (Leqvio®) 23

UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL

Naldemedin (Rizmoic®) 27

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Nicht-pharmakologische Behandlung des Delirs 30

Risiko einer Hyperkalzämie bei unkontrollierter Einnahme von Vitamin D 36

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Irreführende Werbung zu Sinupret® letztinstanzlich verboten 39

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Kalziphylaxie nach Behandlung mit Etelcalcetid 41

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem Jahre 2020 43

KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ	
Nebenwirkungen aktuell	53
BEKANNTGABEN DÄB	
„Aus der UAW-Datenbank“: Meningoenzephalitis durch Varizella-zoster-Virus im Zusammenhang mit Fingolimod	54
TRANSPARENZ UND UNABHÄNGIGKEIT	
Finanzierung von gesundheitlicher Selbsthilfe durch pharmazeutische Unternehmer	57
Digitaler DGN-Kongress 2020: Industriesymposien als Auslaufmodell?	59
IN EIGENER SACHE	
Leitfaden „Biosimilars“ – aktualisierte Auflage erschienen	61
Nachruf Professor Dr. med. Ulrich Schwabe	63
FORTBILDUNG	
Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ	65

Außer Spesen nichts gewesen?

Eine Bilanz der bisherigen Therapieforschung zu COVID-19

Die AVP-Redaktion weist auf einen aktuellen Artikel in *Prescrire International* hin, in dem die aktuellen Behandlungsoptionen für COVID-19 sachlich-kritisch kommentiert werden (1). Er kommt nicht zu einem wirklich optimistischen Ergebnis.

Ohne Zweifel ist viel passiert in der Behandlung von Patienten mit COVID-19. Die eher zurückhaltende als proaktive Entscheidung zur invasiven Beatmung, Kortikosteroide (v. a. Dexamethason) bei schwerwiegendem Verlauf der Erkrankung, sorgfältige Beobachtung der Gerinnungsparameter mit frühem Einsatz von Heparin-Präparaten: All dies hat das Behandlungsergebnis der Patienten mit COVID-19 deutlich verbessert.

Doch an spezifischen therapeutischen Prinzipien mangelt es nach wie vor. In der frühen Erkrankungsphase insbesondere an Wirkstoffen oder Maßnahmen, die den Übergang von der milden-moderaten Verlaufsform in kritische Zustände verhindern. Hier steht die Suche nach antiviralen Medikamenten im Vordergrund. Bei fortgeschrittener Erkrankung ruht der Fokus auf Wirkstoffen zur Modulierung der Immunantwort des Körpers. Diese kann sich im ungünstigen Fall gegen körpereigene Strukturen richten und so zur Verschlechterung des klinischen Zustandes beitragen.

Die täglich wachsende Flut an Publikationen macht es nahezu unmöglich, den Überblick zu behalten. Kaum hat man einen Hinweis auf einen therapeutischen Hoffnungsschimmer vernommen, liest man eine nächste Veröffentlichung mit der gegenteiligen Beobachtung. Die derzeit zum Normalfall gewordene Publikationsform des *Preprint*, also der Veröffentlichung ohne abgeschlossenen *Peer-Review*-Begutachtungsprozess, mag dem Bedürfnis nach schneller Information in einem aktuellen Pandemiegeschehen geschuldet sein. Angesichts der Heterogenität dieser Informationen führt das im Ergebnis jedoch nicht zu einer praxisrelevanten Orientierung, sondern eher zu Verwirrung.

Leider gilt diese Beobachtung auch für die aktuellen Leitlinien, selbst wenn sie von renommierten Institutionen wie den deutschen Fachgesellschaften (AWMF) stammen oder auf internationaler Ebene (WHO, IDSA, CDC u. a.) veröffentlicht werden. Die Empfehlungen darin sind zum Teil identisch, zum Teil nur ähnlich und häufig gegensätzlich. Einigkeit herrscht im Wesentlichen zugunsten des oben erwähnten Steroid- und Heparin-Einsatzes und in der Ablehnung der in den multinationalen Studienprojekten gescheiterten Wirkstoffe (Hydroxy)chloroquin, Lopinavir/Ritonavir und Interferon, zumindest im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Völlig heterogen dagegen sind die Empfehlungen zu den zahlreichen antiviralen und immunmodulatorischen Antikörpern und *small molecules*, deren Aufzählung hier den Rahmen sprengen würde. Frappant uneinheitlich sind die Positionen zu dem unter Auflagen zugelassenen Nukleosidanalogen Remdesivir – hier stehen manche Leitlinienempfehlungen im klaren Widerspruch zu den enttäuschenden Studienergebnissen und zum Teil sogar zu den arzneimittelrechtlichen Zulassungen.

Kritikern der definitiv unbefriedigenden Datenlage muss entgegnet werden, dass die medizinische Wissenschaft diese gerade einmal vor über einem Jahr von China auf den Rest der Welt übergessungene pandemische Erkrankung kennenlernen und verstehen musste – was bisher allenfalls in Teilen gelungen ist. Aber auch „negative“ Studienbeobachtungen können wertvoll sein, indem sie Patienten vor potenziell schädlichen Therapien schützen.

Mühlbauer, B.

Literatur

- 1 Covid-19: a recap of treatment options. *Prescrire Int* 2021; 30: 73-75.

Die Entwicklung von Impfstoffen war im Vergleich dazu nachgerade einfach: Das infektiöse Pathogen war schnell identifiziert und charakterisiert. In erstaunlich kurzer Zeit wurde eine Vielzahl von Vakzinen entwickelt, mit guter Wirksamkeit getestet und zugelassen. Aufgrund dieser Geschwindigkeit sind nicht alle Fragen zu den Risiken beantwortet und können es auch gar nicht sein. Dennoch sind die Impfungen im Moment unsere größte Hoffnung, die Pandemie zu überwinden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Dieser Artikel wurde am 26. März 2021 vorab online veröffentlicht.

Differenzialdiagnostik und -therapie des männlichen Hypogonadismus

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt einen kurzen Überblick über Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie, Symptome und mögliche Therapien des Hypogonadismus.

Diederich, S.

Definition/Epidemiologie

Ein Hypogonadismus (ICD 10: E29.1) bedeutet ein Defizit der Hodenfunktion, also eine mangelhafte Testosteronsekretion oder/und eine gestörte Spermienproduktion. Für Fertilitätsstörungen wird in Deutschland eine Häufigkeit von 5–7 % angegeben, wobei ein Testosteronmangel parallel nur in < 10 % der Fälle zu finden ist. Dies zeigt, dass grundsätzlich die Leydigzell-Funktion (Testosteronproduktion) im Vergleich zur Sertolizell-Funktion (Fertilität) gegenüber exogenen und endogenen Störungen robuster ist.

Klassifikation/Pathophysiologie

Bei den ursächlichen Krankheitsbildern unterscheiden wir zwischen primären Hypogonadismus (= hypergonadotroper Hypogonadismus; Abbildung 1A; Tabelle 1), sekundären Hypogonadismus (= hypogonadotroper Hypogonadismus; Abbildung 1B; Tabelle 1) und funktionellem Hypogonadismus (= normogonadotroper Hypogonadismus; Abbildung 1C; Tabelle 1).

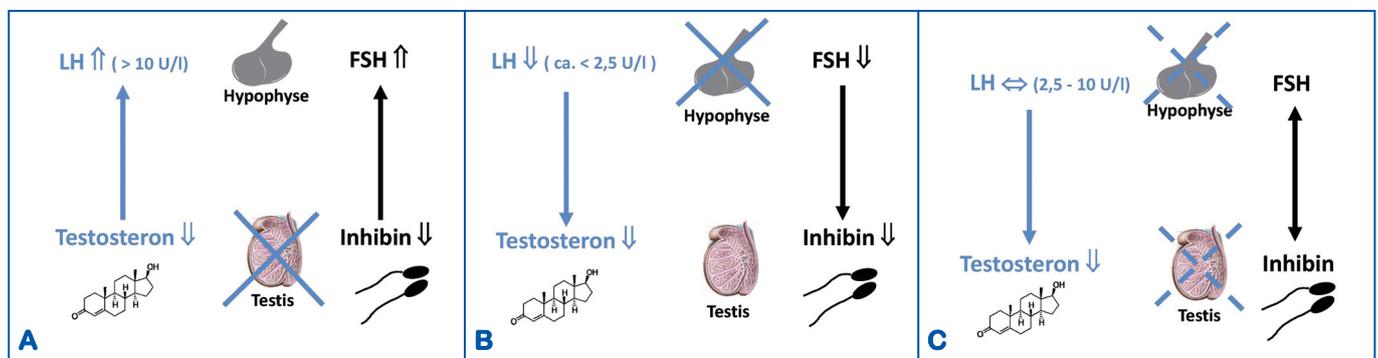


Abbildung 1: Hormonelle Konstellation beim A: primären Hypogonadismus, B: sekundären Hypogonadismus, C: funktionellen Hypogonadismus, z. B. Altershypogonadismus. Zur Beurteilung der ursächlichen Störung ist die Betrachtung der zugehörigen Hormonpaare wichtig, z. B. zeigt eine FSH-Erhöhung mit niedrigem Inhibin (Marker für Spermatogenese im Blut) bei normalem LH/Testosteron eine isolierte Störung der Fruchtbarkeit wie z. B. nach Chemotherapie an.

Tabelle 1: Häufige Ursachen der verschiedenen Hypogonadismus-Formen

Primärer Hypogonadismus	Sekundärer Hypogonadismus	Funktioneller Hypogonadismus
Klinefelter-Syndrom	(Z. n.) Hypophysentumor	Alter
Z. n. Hodentrauma	zerebrales Trauma	metabolisches Syndrom
(Z. n.) Hodentumor	zerebrale Radiatio	Adipositas
Z. n. Orchitis	Empty-Sella-Syndrom	chronische Entzündung
Z. n. Chemotherapie	Hypophysitis	Depression
Z. n. Radiatio	Hyperprolaktinämie	exzessiver Sport
Maldescensus testis	Kallmann-Syndrom	Unterernährung
Anorchie	Hämochromatose	Niereninsuffizienz

In der alltäglichen andrologischen Abklärung entsprechender klinischer und laborchemischer Befunde finden wir die „klassischen“ Hypogonadismus-Ursachen (primärer und sekundärer) in maximal 5 % der Fälle (Abbildung 1A, 1B; Tabelle 1). Bei diesen Patienten ist die Testosterontherapie mit hoher Evidenz in ihrer Effektivität belegt und sollte bei fehlenden Kontraindikationen lebenslang durchgeführt werden (1-3).

Im Großteil der Fälle sind wir heute klinisch mit der Konstellation eines funktionellen Hypogonadismus konfrontiert. Hier ist die Testosteronerniedrigung Folge der entsprechenden Erkrankung bzw. des entsprechenden Einflussfaktors, sodass zunächst überlegt werden soll, ob der endogene Testosteronwert nicht durch Behandlung der entsprechenden Erkrankung bzw. Veränderung des Einflussfaktors normalisiert werden kann. Sehr wichtige klinische Ursachen sind dabei das metabolische Syndrom, die Depression und psychische und physische Überlastungssituationen (z. B. auch im Leistungssport).

Häufig werden diese Zusammenhänge auch beim Altershypogonadismus nicht beachtet: der physiologische Abfall des Testosterons im Alter kann durch Beachten der beeinflussbaren Faktoren minimiert werden, sodass dadurch die Indikation zur Testosterontherapie im Alter reduziert werden kann.

In den meisten Fällen ist die Bestimmung des Gesamt-Testosterons ausreichend, um die laborchemische Diagnose des Hypogonadismus zu stellen. Da es klinische Situationen mit erheblichen Beeinflussungen des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) gibt (Tabelle 2), ist in manchen Situationen die zusätzliche Betrachtung des freien bzw. bioverfügbaren Testosterons sinnvoll.

Tabelle 2: Testosteronbindung im Blut und Regulation des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG)

Testosteronbindung	Stimulation des SHBG	Hemmung des SHBG
SHBG: 50–70 %	Alter	Adipositas
Albumin: 20–30 %*	Androgenmangel	Diabetes mellitus, Insulinresistenz
Andere Proteine: 4 %*	Wachstumshormonmangel	Androgentherapie
frei: 1–3 %*	Hyperthyreose	Akromegalie
	Anorexia nervosa	Hypothyreose
	Hepatitis, Leberzirrhose	nephrotisches Syndrom
	Phenytoln	Glukokortikoide
	HIV-Erkrankung	Gestagene
* = bioverfügbares Testosteron		

Insbesondere in der Pathophysiologie des funktionellen Hypogonadismus bei Adipositas/ metabolischem Syndrom (Abbildung 2) ist die Beachtung dieses Zusammenhangs von wichtiger klinischer Bedeutung.

Klinisches Bild/Differenzialdiagnose

Die Symptome eines Hypogonadismus (Tabelle 3) sind mannigfaltig aber auch unspezifisch. Häufig kommen die Patienten über im Internet gefundene Symptom scores (z. B. „AMS (Aging Male Scala)-Bogen nach Heinemann“) mit der selbst gestellten Verdachtsdiagnose eines Testosteronmangels zu uns. Nicht selten werden auch niedrig gemessene Testosteronwerte mitgebracht, sodass der Patient mit hohen Erwartungshaltungen bezgl. des Rettungsanker Testosteron zu uns kommt. Hier müssen wir uns (und dem Patienten) klar machen, dass ein Patient mit Depression und/oder Adipositas per se auch zahlreiche unspezifische Symptome (Tabelle 3) berichtet und daher auch einen entsprechend hohen Symptom score abliefern kann.

Literatur

- 1 Dohle G.R. et al. EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus 2019. J Reproductive Med Endocrinol 2020; 17: 2-22.
- 2 Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR et al.: Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1715-1744.
- 3 Zitzmann M. Testosterontherapie im Alter bei Hypogonadismus und Komorbiditäten. Internist 2020; 61: 549-557.

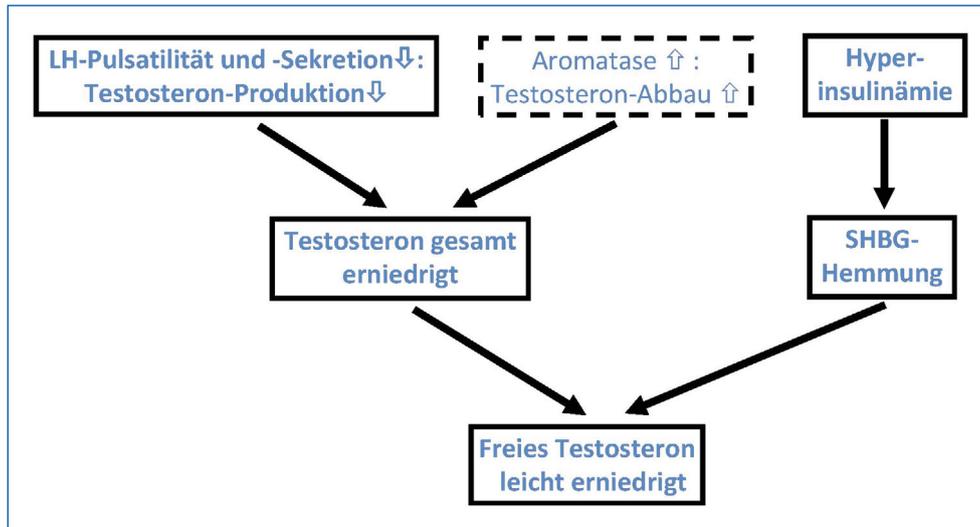


Abbildung 2: Pathophysiologie des Hypogonadismus bei Adipositas bzw. metabolischem Syndrom

Der bei diesen Patienten (funktioneller Hypogonadismus, Abbildung 1C) dann häufig niedrig gemessene Testosteronwert ist oft nur ein Biomarker dieser Erkrankungen, sodass die alleinige pharmakologische Anhebung des Testosterons für diese Patienten auch nur selten eine nachhaltige klinische Besserung bewirkt.

Bei diesen Patienten ist das initiale Gespräch mit Aufklärung und auch Zuweisung des Patienten zu anderen Therapiemaßnahmen (medikamentöse Unterstützung bezüglich Gewichtsabnahme, Ernährungs- und Bewegungstherapie) aufwendig, aber dringlich und nachhaltig.

Durch die körperliche Untersuchung (Hodengröße etc.) und die laborchemische Diagnostik (Prolaktin, LH, Testosteron; unklare Anämie) sind die Fälle mit primärem und sekundärem Hypogonadismus (Abbildung 1A, 1B; Tabelle 1), bei denen bei Fehlen von Kontraindikationen eine klare Indikation zur Substitution mit Testosteron besteht, klar zu differenzieren.

Laborchemische Diagnostik

In der initialen Diagnostik ist die morgendliche Bestimmung des Gesamt-Testosterons (Abbildung 3) ausreichend. Liegt dieser Wert über 12 nmol/l (3,5 ng/ml), ist meistens eine weitere Diagnostik nicht notwendig. Besteht allerdings klinisch ein Verdacht auf eine komplexere endokrinologische Erkrankung (Tabelle 1), so sind hier selten dennoch zusätzliche andrologische Parameter (Inhibin, LH, FSH, SHBG; Abb. 1A, B) und andere endokrinologische Parameter (Cortisol; TSH, fT3, fT4; IGF-1; Prolaktin; Abbildung 1B) zu bestimmen.

Ein morgendlicher Gesamt-Testosteronwert unter 12 nmol/l (3,5 ng/ml) sollte kontrolliert werden (Abbildung 3) inklusive zusätzlicher Bestimmung von LH, Prolaktin, SHBG. Bei zweimaliger morgendlicher Bestimmung eines Gesamt-Testosterons < 8 nmol/l (2,3 ng/ml) ist die Diagnose Hypogonadismus belegt, im Graubereich 8–12 nmol/l (2,3–3,5 ng/ml) soll der freie Testosteronwert mitberücksichtigt werden. Hierbei ist das freie berechnete Testosteron (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>)

Tabelle 3: Mögliche Symptome des Hypogonadismus

Sexuelle Symptome
Abnahme: – des sexuellen Interesses/der Libido – der Anzahl morgendlicher Erektionen – der Potenz – des Bartwachstums
Psychische Symptome
Reizbarkeit Nervosität Ängstlichkeit depressive Verstimmung Gedächtnisschwäche chronische Müdigkeit Konzentrationsprobleme
Körperliche Symptome
übermäßiges Schwitzen Schlaflosigkeit Abnahme der Muskelkraft Hitzewallungen Gewichtszunahme Zunahme des Fettgewebes Insulinresistenz Osteopenie Gelenk- und Muskelbeschwerden Anämie

die einzige valide Methode, Assays zur Bestimmung des freien Testosterons und auch der freie Androgenindex (FAI) sind diesbezüglich obsolet.

Auch für das freie Testosteron wird ein Graubereich zwischen 180–220 pmol/l (52–64 pg/ml) angegeben. Wir haben uns bewusst für den niedrigeren Cut-off entschieden, um bei der ohnehin häufigen Verdachtsdiagnose des funktionellen Hypogonadismus möglichst den zu therapierenden Patientenkreis auf denjenigen mit einer relativ großen Erfolgsaussicht zu reduzieren.

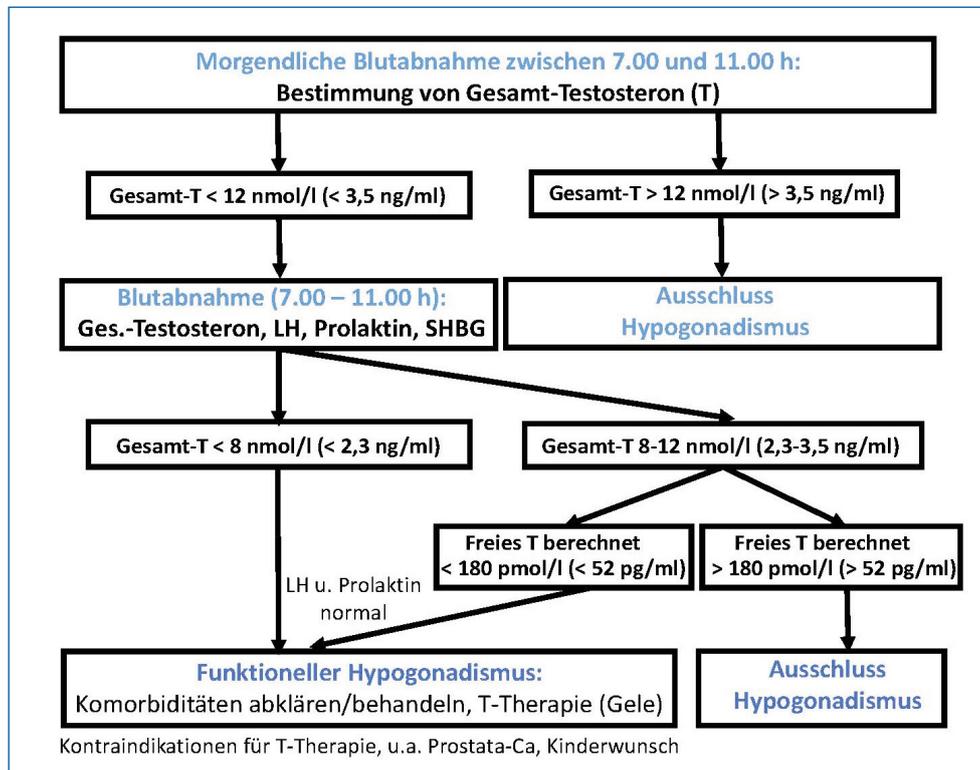


Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik des funktionellen Hypogonadismus. Eine entsprechende Diagnostik soll natürlich nur bei signifikanter Symptomatik (Tabelle 3) initiiert werden.

Patienten mit primärem oder sekundärem Hypogonadismus haben bei Ausschluss von Kontraindikationen (Tabelle 4) eine klare lebenslange Indikation zur Testosterontherapie. Die Auswahl des Testosteronpräparates (Tabelle 5) erfolgt individuell nach Präferenz des Patienten unter Beratung des Arztes. Eine orale Testosterongabe ist aufgrund schlechter Bioverfügbarkeit und häufigem Leberwerte-Anstieg nahezu obsolet. Wird eine Testosterontherapie bei einem Patienten ohne bisherige endogene Pubertät begonnen, muss entsprechend der Physiologie niedrig dosiert begonnen werden.

Ist die laborchemische Diagnose eines funktionellen Hypogonadismus (Abbildung 3) bei einem signifikanten Symptomscore (Tabelle 3) gestellt, besteht grundsätzlich auch die Indikation zur Testosteronsubstitution.

Beim funktionellen Hypogonadismus sollte der Patient vor Therapiebeginn immer auf folgende Zusammenhänge hingewiesen werden:

A) Jede Verbesserung eines beeinflussbaren Effektes (Tabelle 1) führt zu einem Anstieg des endogenen Testosterons und auch meist zu einer Verbesserung der diesbezüglichen Klinik. Sehr gut ist das insbesondere belegt für eine Gewichtsabnahme bei Adipositas, egal ob durch Diät, Medikamente oder bariatrische Chirurgie.

B) Signifikante klinische Effekte sind in placebokontrollierten Studien hauptsächlich bezüglich Libido/verbessertem Sexualeben gezeigt worden. Andere Effekte auf physische oder psychische Vitalität etc. waren vernachlässigbar gering bzw. nicht nachweisbar. Bei Diabetes Typ 2/Adipositas ergaben placebokontrollierte Studien keine signifikanten Effekte der Testosteronbehandlung bezüglich HbA_{1c} , Gewicht, Taillenumfang oder BMI, lediglich leichte Verbesserung der Insulinresistenz.

C) Bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit der Testosterongabe bei funktionellem Hypogonadismus ist die Datenlage aufgrund zu kurzer Dauer der Studien und vielen retrospektiven Auswertungen unklar (4;5). Da es auch Studien mit Hinweisen für negative Effekte gibt, sollte man in diesem Kollektiv mit meist hohem Risiko (Diabetes, Alter) vor Testosterontherapie ein besonderes Augenmerk auf eine entsprechende Risikobewertung legen (z. B. negatives Belastungs-EKG im letzten Jahr).

4 Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR et al.: Lessons from the Testosterone Trials. *Endocr Rev* 2018; 39: 369-386.

5 Qaseem A, Horwitch CA, Vijan S et al.: Testosterone treatment in adult men with age-related low testosterone: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2020; 172: 126-133.

Tabelle 4: Kontraindikationen für eine Testosterontherapie

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
(Verdacht auf) Prostatakarzinom	Teilnahme an Sportarten mit Dopingkontrolle
(Verdacht auf) Mammakarzinom	Herzinsuffizienz NYHA IV
Kinderwunsch	ausgeprägte Akne
kriminelles Sexualverhalten	Gynäkomastie
Polyglobulie (Hämatokrit > 50 %)	benigne Prostatahyperplasie

Sollte man sich nach diesem Arzt-Patienten-Gespräch zu einer Testosterontherapie entscheiden, beginnt man vorzugsweise mit den Gelen (Tabelle 5). Wichtig ist, dass bei jeder Vorstellung des Patienten klar die Effektivität der Therapie zu überprüfen ist. Neben dem ärztlichen Gespräch ist hierzu der sogenannte „AMS (Aging Male Scala)-Bogen nach Heine- mann“ hilfreich. Wegen geringer Spezifität ist dieser Bogen zur Indikationsstellung nicht sehr valide und abzulehnen. Zur Therapieüberprüfung (vorher/nach) hat er sich im Praxisalltag aber doch als hilfreich erwiesen.

Sollte bei dem Patienten nach 6- bzw. 12-monatiger Therapie keine klinische Besserung unter der Testosteronsubstitution auftreten, sollte diese wieder abgesetzt werden und der Patient auf andere therapeutische Möglichkeiten (z. B. Psychosomatik) hingewiesen werden.

Da intramuskuläre Testosteronapplikationen (Testosteronenanthat, Testosteronundecanoat) meist zu einer LH-Suppression und damit bei Absetzen zu einem passageren iatrogenen Hypogonadismus führen, sollte ein Therapieversuch beim funktionellen Hypogonadismus immer besser mit Gelen durchgeführt werden.

Wenn sich zur dauerhaften Testosteronsubstitution entschlossen wird, sind intramuskuläre Applikationsweisen auch möglich.

Zur Risiko-Überwachung der Therapie werden nach Leitlinie regelmäßige (alle drei Monate) rektale Untersuchungen und Bestimmungen von PSA und Blutbild empfohlen. Eine urologische Konsultation soll erfolgen bei $PSA > 4$ ng/ml, PSA -Anstieg $> 1,4$ in 1 Jahr, PSA -Anstieg $> 0,4$ ng/ml/Jahr, auffälligem Tastbefund und signifikanter Obstruktion bei benigner Prostatahypertrophie. Die Therapie sollte bei einem Hämatokrit > 54 % abgebrochen bzw. die Testosterondosis reduziert werden.

Tabelle 5: In Deutschland verfügbare Testosteronpräparate

Applikation	Substanz	Handelsname	Dosis
oral	Testosteronundecanoat	Andriol®	2–3 mal 2 Kapseln pro Tag
transdermal	Testosteron	Tostran®	1–10 Hübe (10 mg) pro Tag
		Testogel®	1–4 Hübe (20 mg) pro Tag
		Testogel®	1 Beutel (50 mg) pro Tag
		Testotop®	1 Beutel (62,5 oder 125 mg) pro Tag
		Testavan®	1–3 Hübe (23 mg) pro Tag
intramuskulär	Testosteronenanthat 250 mg	verschiedene Firmen	1 Ampulle alle 2–3 Wochen
	Testosteronundecanoat 1000 mg	Nebido®	1 Ampulle alle 10–14 Wochen

Fazit für die Praxis

Eine harte Indikation zur Therapie mit Testosteron besteht lediglich bei maximal 5 % aller Patienten, die sich wegen Hypogonadismus in der Praxis vorstellen. Bei den übrigen Patienten liegt ein funktioneller Hypogonadismus vor, der zunächst durch Behandlung der Ursachen therapiert werden soll. Eine Testosterontherapie wird dann nur noch in wenigen Einzelfällen unter Beachtung der zahlreichen Kontraindikationen (insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen) durchgeführt werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Sven Diederich, Berlin
Sven.Diederich@medicover.de

Dieser Artikel wurde am 1. Februar 2021 vorab online veröffentlicht.

Nichtorganische Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen

Zusammenfassung

Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter führen häufig zur Vorstellung in der ärztlichen Praxis. Der Artikel gibt zunächst eine kurze Übersicht über die Physiologie des normalen Schlafs und seine entwicklungspezifischen Veränderungen. Die unterschiedlichen Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter umfassen eine Reihe von Störungsbildern mit unterschiedlicher Erscheinungsform und Ätiologie. Im Folgenden werden die häufigsten nichtorganischen Schlafstörungen dargestellt, die in dieser Patientengruppe auftreten. Es werden diagnostische und therapeutische Maßnahmen dargestellt und nach einer Kurzcharakteristik der Störungsbilder spezifische therapeutische Interventionen, die primär nicht-pharmakologisch sind.

Physiologie des Schlafs

Während des gesamten Schlafs wiederholen sich fortlaufend ca. 80- bis 100-minütige Schlafzyklen, in denen jeweils REM-(Rapid-Eye-Movement) und Non-REM(NREM)-Schlafphasen aufeinander folgen. Der REM-Schlaf oder aktiver Schlaf nimmt bei Erwachsenen etwa 20–25 % der Gesamtschlafzeit ein. Er ist charakterisiert durch rasche Augenbewegungen, die dieser Schlafphase ihren Namen gaben. Die Gehirnaktivität drückt sich u. a. im Traumerleben aus, ein Ausagieren der Traum Inhalte wird jedoch durch den erschlafften Muskeltonus verhindert. Im NREM-Schlaf unterscheidet man verschiedene Stadien. Auf das Schlafstadium 1 (Schlaf-Wach-Übergang) entfallen ca. 5 % der Schlafzeit. Etwa 50 % der Gesamtschlafzeit wird vom Schlafstadium 2, dem leichten Schlaf, eingenommen. Der Tiefschlaf umfasst die Schlafstadien 3 und 4, die sich nur graduell und in der Verteilung langsamer EEG-Wellen unterscheiden („slow-wave sleep“). Sein Anteil an der Gesamtschlafzeit beträgt 10–20 % und nimmt gegen Morgen zugunsten des REM-Schlafs ab.

Im Zuge der Gehirnreifung ist eine entwicklungsabhängige Veränderung sowohl der Gesamtschlafdauer als auch der Schlafarchitektur zu beobachten. Neugeborene besitzen noch keinen stabilen, an den 24-Stunden-Zyklus angepassten Schlaf-Wach-Rhythmus. Ihr NREM-Schlaf besteht überwiegend aus Schlafstadium 1, REM-Schlaf nimmt ca. 50–80 % der Schlafzeit ein, und die zyklische Abfolge der Schlafstadien ist wesentlich häufiger als beim Erwachsenen (alle 30–70 Minuten). In den ersten Lebensmonaten erfolgt die Entwicklung der typischen Schlafstadien. Die circadiane Rhythmik der Schlaf-Wach-Abfolgen entsteht im Laufe des ersten Lebensjahres durch das Zusammenspiel biologischer Reifungsvorgänge mit externen Rhythmusgebern (Hell-Dunkel-Phasen, Schlafhygiene). Mit ca. zwei Jahren ist der Anteil des REM-Schlafs auf ca. 25 % der Gesamtschlafzeit zurückgegangen und ein regulärer Schlaf-Wach-Rhythmus etabliert (1).

Die Gesamtschlafdauer pro Tag variiert interindividuell z. T. erheblich. Empfehlungen zum altersabhängigen Schlafbedarf basieren überwiegend auf Expertenmeinungen und variieren ebenfalls innerhalb der im folgenden angegebenen Spannweiten (2):

- Neugeborene: ca. 12–20 Stunden
- Kleinkinder: ca. 12–14 Stunden

Pitzer, M.

Literatur

1 Barclay NL, Gregory AM: Sleep in childhood and adolescence: age-specific sleep characteristics, common sleep disturbances and associated difficulties. In: Andersen SL (Hrsg.): The neurobiology of childhood. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014.

2 Matricciani L, Blunden S, Rigney G et al.: Children's sleep needs: is there sufficient evidence to recommend optimal sleep for children? Sleep 2013; 36: 527-534.

- Vorschulkinder: ca. 11–13 Stunden
- Schulkinder: ca. 9,5–11 Stunden
- Jugendliche: ca. 8–10 Stunden

Nichtorganische Schlafstörungen

Die sogenannten nichtorganischen Schlafstörungen werden von den organisch bedingten Schlafstörungen wie z. B. obstruktive Schlafapnoe bei adenotonsillärer Hyperplasie oder Narkolepsie abgegrenzt. Man unterscheidet dabei Dyssomnien und Parasomnien.

Dyssomnien sind Störungen von Dauer, Qualität oder Zeitpunkt des Schlafes. Hierzu gehören Insomnien als Ein- und Durchschlafstörungen bzw. nicht erholsamer Schlaf, Parasomnien mit übermäßiger Schlafdauer/Müdigkeit und die circadiane Rhythmusstörung mit nicht an die Umgebung (Tag-Nacht-Zyklus, soziale Taktgeber) angepassten Schlafphasen. Dyssomnien können auch als Symptom anderer psychischer oder körperlicher Erkrankungen auftreten bzw. psychische und/oder körperliche Faktoren können die Schlafstörung beeinflussen.

Parasomnien sind abnorme Episoden von Verhaltensmustern oder physiologischen Ereignissen während des Schlafs oder des Schlaf-Wach-Übergangs wie beispielsweise nächtliches Zähneknirschen (Bruxismus), Schlafwandeln und Pavor nocturnus sowie Alpträume. Die Häufigkeit aller Schlafstörungen zusammengenommen liegt im Kindes- und Jugendalter zwischen 25–40 % (3). Die häufigsten Dyssomnien sind im Kindesalter Insomnien, in der Adoleszenz Insomnie und circadiane Rhythmusstörungen. Das Häufigkeitsmaximum der Parasomnien liegt in der Kindheit, nach der Pubertät treten sie nur noch selten auf. In einer deutschen repräsentativen Kohorte von Schulanfängern fanden sich Ein- und/oder Durchschlafstörungen bei ca. 15 %, Alpträume bei ca. 14 % und Pavor nocturnus oder Schlafwandeln bei ca. 4 % bzw. 3 % der Kinder (4).

3 Mindell JA, Meltzer LJ: Behavioural sleep disorders in children and adolescents. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 722-728.

4 Kraenz S, Fricke L, Wiater A et al.: Häufigkeit und Belastungsfaktoren bei Schlafstörungen im Einschulalter. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2004; 53: 3-18.

Diagnostik

Die ausführliche Diagnostik ist die Grundlage der weiteren Therapie. Folgende Punkte sollten erfragt und ggf. mit einem Schlaftagebuch über zwei bis vier Wochen dokumentiert werden:

- Schlafumgebung (Schlafen alleine, im gleichen Raum/Bett mit Eltern oder Geschwistern, Temperatur, Lichtverhältnisse, Geräuschpegel)
- Verhalten vor den Zu-Bett-Gehen (Einschlafrituale, Aktivitäten, Medienkonsum)
- Einschlafsituation (alterstypische oder andere Ängste, Weigerungen, zu Bett zu gehen und ggf. vorgebrachte Gründe, Wunsch nach Anwesenheit der Eltern, Länge der Einschlafzeit und Verhalten währenddessen)
- zum Schlaf selbst (Unterbrechungen und deren Gründe und Dauer, Probleme beim Wiedereinschlafen, Weiterschlaf im Bett der Eltern, detaillierte Beschreibung episodischer Ereignisse (Parasomnien), Atemauffälligkeiten, Mundatmung, Schnarchen, andere schlafassoziierte Verhaltensweisen z. B. Enuresis)
- Aufwachsituation (spontan, Erweckbarkeit, ausgeruht oder müde)
- über den Tag (Müdigkeit, Einschlafen, Konzentration, Stimmung, Hyperaktivität, ungewöhnliche Verhaltensweisen)

- Umgang mit der Schlafstörung (Reaktion der Eltern, Bewusstsein des Kindes über die Schlafstörung, Vorstellung des Kindes über deren Gründe)
- Begleitprobleme (körperliche oder psychische Erkrankungen, Einnahme verordneter oder nicht verordneter Medikamente, Drogenkonsum, psychosoziale Belastungen)

Apparativ-technische Untersuchungen sind in der Regel nicht primär indiziert. Je nach Störungsbild wird bei Verdacht auf eine organisch bedingte Störung die Schlafanamnese durch spezifische Zusatzuntersuchungen wie EEG-Ableitung, Untersuchung im Schlaflabor (Polysomnografie PSG) oder den Multiplen Schlaflatenztest (MSLT) ergänzt. Bei Parasomnien kann eine Videodokumentation durch Angehörige optional durchgeführt werden bei nicht eindeutig klärbarem Anfallsverdacht oder potenziell selbst- oder fremdbedrohlichem Verhalten, da aufgrund des inkonstanten Auftretens diese Störungen im Schlaflabor nicht immer erfasst werden (5;6).

5 Kirchhoff F, Feldmann E, Kramer A et al: Diagnostik von Schlafstörungen und schlafbezogenen Atmungsstörungen im Kindes- und Jugendalter im Schlaflabor. Monatsschr Kinderheilkd 2012; 160: 62-66.

6 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP) (Hrsg.). S1-Leitlinie „Nichtorganische Schlafstörungen (F51)“. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/028-012.html> (letzter Zugriff: 11. Januar 2021). AWMF-Register Nr. 028/012. Stand: Juli 2018.

Therapeutisches Vorgehen

Eine Aufklärung über die Prinzipien der Schlafhygiene ist bei allen Schlafstörungen der erste und wichtigste therapeutische Schritt.

Die Schlafumgebung sollte angenehm, ruhig und dunkel und primär mit dem Schlafen assoziiert sein. Direkt vor der Schlafenszeit sollten keine aufregenden Aktivitäten oder Medienkonsum stattfinden.

Die folgenden Punkte wurden weiterhin für den Umgang mit Kindern vorgeschlagen (3):

Säuglinge und Kleinkinder:

- Etablierung/Aufrechterhalten regelmäßiger Schlafzeiten und eines angenehmen Bettzeitrituals
- Zu-Bett-Bringen des Kindes bei Müdigkeit, damit es lernt alleine einzuschlafen

Säuglinge:

- kein Füttern zum Einschlafen, sondern einige Zeit vorher

Kleinkinder:

- möglichst konstante Schlafumgebung
- konsistente und konsequente Grenzsetzungen
- Ermutigung ein Kuscheltier, Schmusetuch o. Ä. zu nutzen

Kinder und Jugendliche:

- täglich gleiche Schlafzeiten – nicht mehr als eine Stunde Unterschied zwischen Schultagen und Nicht-Schultagen.
- täglicher Aufenthalt/Bewegung im Freien, Jugendliche v. a. morgens, um das Tageslicht als Zeitgeber für die innere Uhr zu nutzen

Kinder:

- ca. 20-30-minütiges Einschlafritual
- Koffein vermeiden
- kein TV-Gerät o. Ä. im Schlafzimmer

Jugendliche:

- kein „Nachholschlaf“ am Wochenende – das begünstigt Einschlafprobleme
- bei Müdigkeit ggf. 30 Minuten Mittagsschlaf am frühen Nachmittag, nicht zu lange oder zu spät am Tag
- Koffein am späten Nachmittag und abends vermeiden

Ein konsequentes Befolgen der Schlafhygiene-Regeln in Verbindung mit ausführlicher Psychoedukation ist häufig bereits ausreichend. Bei fehlendem Behandlungserfolg folgen je nach Störungsbild weitere therapeutische Schritte mit primär nicht-medikamentösen Interventionen. Im Folgenden werden die Therapieansätze bei häufigen Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter dargestellt.

Verhaltensbedingte Insomnie

Hierbei handelt es sich um ein erlerntes Verhalten aufgrund unzureichender elterlicher Grenzsetzung und/oder bei Gewöhnung an externe Stimuli als Einschlafhilfe. Entwicklungsspezifische Ängste können ebenfalls zur Entwicklung einer Insomnie beitragen, besonders bei starker Ausprägung oder Verstärkung durch überfürsorglichen Umgang mit diesen Ängsten (7).

Bei verhaltensbedingten Insomnien existiert eine gute Evidenz für verhaltenstherapeutische Interventionen bei jungen Kindern, für ältere Kinder und Adoleszente liegen nur wenige kontrollierte Studien vor (8;9). Wirksam bei jungen Kindern sind unmodifizierte und graduelle Extinktion (Löschung durch Aufmerksamkeitsentzug und Ignorieren von Weinen, Wutausbrüchen etc.) sowie Psychoedukation der Eltern. Die graduelle Extinktion (mit allmählicher Steigerung eines zeitlich begrenzten Aufmerksamkeitsentzugs) wird in der Praxis am häufigsten empfohlen. Die Wirksamkeit von konsistenten EinschlafROUTINEN und positiver Verstärkung ist weniger gut belegt ebenso wie von „scheduled awakenings“ bei Durchschlafstörungen (aufwecken, kurz bevor das Kind üblicherweise spontan erwacht, und sofort wieder einschlafen lassen).

Die wenigen Studien bei älteren Kindern und Jugendlichen berichten eine verlängerte Schlafdauer und vermindertes Wiedererwachen nach dem Einschlafen nach kognitiv-behavioraler Intervention (9).

Circadiane Rhythmusstörung

Im Jugendalter ist hier vor allem der Subtyp mit Schlafphasenverzögerung („delayed sleep-wake phase disorder“, DSWPD) relevant. Biologische Reifungsvorgänge führen in der Adoleszenz zu späteren Einschlafzeiten, die zudem durch soziale Aktivitäten begünstigt werden. Aus der Gewöhnung an spätere Bettgehzeiten, abendliche, anregende Aktivitäten und/oder Drogen-/Genussmittelkonsum können dann Einschlafprobleme zu adäquaten Zeiten resultieren. Der Wechsel zwischen Schlafdefizit in der Woche und irregulär langen Schlafzeiten am Wochenende kann den Übergang in eine circadiane Rhythmusstörung begünstigen (10). Zur Therapie dieser Schlafstörung muss eine Resynchronisierung des circadianen Rhythmus erfolgen. Neben der Etablierung einer guten Schlafhygiene und regelmäßigen Bettgeh- und Aufstehzeiten wird kognitiv-behaviorale Therapie in Kombination mit Lichttherapie/Tageslichtexposition am Morgen (11) bzw. eine sukzessive Schlafphasenvor-

7 Honaker SM, Meltzer LJ: Bedtime problems and night wakings in young children: an update of the evidence. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 333-339.

8 Meltzer LJ, Mindell JA: Systematic review and meta-analysis of behavioral interventions for pediatric insomnia. *J Pediatr Psychol*. 2014; 39: 932-948.

9 Blake MJ, Sheeber LB, Youssef GJ et al.: Systematic review and meta-analysis of adolescent cognitive-behavioral sleep interventions. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2017; 20: 227-249.

10 Gradisar M, Gardner G, Dohnt H: Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: a review and meta-analysis of age, region, and sleep. *Sleep Med*. 2011; 12: 110-118.

11 Auger RR, Burgess HJ, Emens JS et al.: Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 1199-1236.

verlagerung empfohlen (12). Danach sollten die neu etablierten Schlafzeiten aufgrund der hohen Rückfallgefährdung konsequent eingehalten werden.

12 Burgess HJ, Emens JS: Circadian-based therapies for circadian rhythm sleep-wake disorders. *Curr Sleep Med Rep* 2016; 2: 158-165.

Alpträume

Die Störung ist charakterisiert durch Aufwachen aus dem Schlaf mit lebhafter und detaillierter Erinnerung an heftige Angstträume. Nach dem Aufwachen sind die Kinder rasch orientiert. Ängste vor erneuten Alpträumen, dem Wiedereinschlafen oder dem Zubettgehen können in der Folge zusätzlich zu einer Insomnie führen. Alpträume treten überwiegend in der zweiten Hälfte der Schlafperiode auf. Bei Beginn in der Kindheit ist der Verlauf meist günstig, die Frequenz der Alpträume nimmt mit dem Älterwerden ab. Eine spezifische Therapie ist in der Regel nicht notwendig. Bei Zusammenhang mit belastenden Lebensereignissen oder deutlichem Leidensdruck infolge der Störung kann eine Psychotherapie sinnvoll sein. Unter anderem kommen hier Interventionen zur Angstreduktion wie Entspannungsverfahren, systematische Desensibilisierung oder Traumreorganisation (aktive Imagination des Angsttraumes mit Bewältigung der Situation) zur Anwendung.

Pavor nocturnus / Schlafwandeln

Hierbei handelt es sich um Schlafstörungen, die aus dem NREM-Schlaf auftreten und zwischen denen Komorbidität bestehen kann. Der Pavor nocturnus ist in aller Regel auf das Vorschulalter begrenzt, während Schlafwandeln den Häufigkeitsgipfel im Schulalter hat. Aufgrund der Bindung an Tiefschlafphasen tritt die Symptomatik vorwiegend im ersten Schlafdrittel auf.

Der Pavor nocturnus ist durch plötzliches Erwachen aus dem Tiefschlaf charakterisiert beginnend mit einem Panikschrei und gleichzeitigem Aufsetzen im Bett (seltener mit Aufstehen). Das Kind zeigt Anzeichen vegetativer Erregung (Tachykardie, Tachypnoe, weite Pupillen, Schwitzen) und intensiver Angst. Es besteht meist Desorientiertheit und es können perseverierende Bewegungen auftreten. Beruhigungsversuche sind meist wirkungslos oder verstärken die Symptomatik. Die Kinder sind erschwert erweckbar bzw. schlafen sofort wieder ein. Nach dem Erwachen besteht völlige Amnesie für die Episode, oder es finden sich allenfalls fragmentarische Erinnerungen.

Während des Schlafwandeln verlässt der Patient aus dem NREM-Schlaf heraus das Bett und geht im Schlaf umher. Die Betroffenen zeigen meist starre Mimik, wenig Reagibilität auf Außenreize und erschwerte Erweckbarkeit. Bei Verlassen des Schlafrumes (oder des Hauses) besteht beträchtliches Verletzungsrisiko. Extrem selten kommen auch fremd-aggressive Handlungen vor. Wenige Minuten nach Erwachen aus der Episode besteht keine psychische Beeinträchtigung mehr, gelegentlich kann kurzfristige Desorientiertheit auftreten. Nach dem Aufwachen besteht in der Regel Amnesie für das Ereignis.

Bei beiden Störungsbildern steht therapeutisch die Umsetzung einer adäquaten Schlafhygiene im Vordergrund. Beispielsweise kann ein Tiefschlaf-Rebound bei Schlafentzug die Episodenhäufigkeit erhöhen. Bei Assoziation mit Stress können Entspannungsverfahren hilfreich sein. Vor allem bei Schlafwandeln ist darüber hinaus auf die Sicherung der Schlafumgebung zu achten (6).

Pharmakotherapie

Die meisten der in der klinischen Praxis angewandten Arzneimittel werden im Rahmen eines Off-Label-Use eingesetzt und es existiert kaum Evidenz für medikamentöse Behandlungen von Schlafstörungen des Kindes- und Jugendalters. Deshalb sollten Arzneimittel in dieser Patientengruppe nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

Bei **verhaltensbedingten Insomnien** ist eine Pharmakotherapie in der Regel nicht indiziert. Allenfalls kann eine Medikation kurzfristig zur Entlastung über wenige Wochen eingesetzt werden. Eine dauerhafte Besserung der Schlafstörung nach Wiederabsetzen ist hierdurch nicht zu erwarten, was teilweise zu Behandlungsdauern von mehreren Jahren führt (13). Dies sollte aufgrund der unzureichenden Datenlage jedoch vermieden werden.

Zur Behandlung eingesetzte Arzneimittel sind Benzodiazepine, Benzodiazepin-Analoga (Z-Substanzen), Antihistaminika der 1. Generation, niedrigpotente Antipsychotika, Antidepressiva mit sedierenden Eigenschaften oder Melatonin.

Für den Einsatz von **Benzodiazepinen** existiert keine Zulassung im Kindes- und Jugendalter. Neben Tagesmüdigkeit und der Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung kann insbesondere bei jüngeren Kindern eine paradoxe Reaktion auftreten. Für die Benzodiazepin-Analoga, die sogenannten **Z-Substanzen** besteht ebenfalls keine Zulassung (Zolpidem) oder sogar eine Kontraindikation (Zopiclon) im Kindes- und Jugendalter. Das Nebenwirkungsspektrum ist ähnlich den Benzodiazepinen. Toleranzentwicklung, und Abhängigkeit können ebenfalls entstehen. Des Weiteren wird das Auftreten von Parasomnien oder eine Verschlechterung atemabhängiger Schlafstörungen beschrieben (14).

Antihistaminika der 1. Generation wie Dimenhydrinat/Diphenhydramin und Doxylamin werden häufig zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt. Doxylamin ist ab dem Alter von sechs Monaten in dieser Indikation zugelassen, für die anderen Antihistaminika besteht für Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen eine Kontraindikation. Die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe ist nicht belegt, es existieren Hinweise auf Toleranzentwicklung mit konsekutiver Dosissteigerungen und zunehmenden Nebenwirkungen. Diese sind vor allem anticholinerg mit Mundtrockenheit, Tagesmüdigkeit, Harnverhalt, Hypotension und Tachykardie. Daneben können auch paradoxe Erregung sowie in seltenen Fällen schwerwiegende Nebenwirkungen wie Krämpfe, Arrhythmien oder Atemstörungen bis zum Atemstillstand auftreten. Besonders gefährdet sind Säuglinge und junge Kinder unter drei Jahren. Für diesen Altersbereich hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Risikoinformation herausgegeben bzw. für Dimenhydrinat und Diphenhydramin in der Indikation Gastroenteritis einen Warnhinweis (14;15).

Zu den Antihistaminika der 1. Generation zählt auch **Promethazin** aus der Gruppe der Phenothiazine. Promethazin ist für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren in der Indikation Unruhe- und Erregungszustände bei psychiatrischen Grunderkrankungen sowie als Zweitlinientherapie bei Erbrechen zugelassen. *Cave:* Kinder unter zwei Jahren dürfen wegen der Gefahr des plötzlichen Kindstods nicht behandelt werden. Für die Behandlung von Schlafstörungen besteht eine Kontraindikation im Kindes- und Jugendalter.

Unter den niedrigpotenten **Antipsychotika** besitzt Pipamperon eine Zulassung bei Kindern und Jugendlichen für die Indikationen Schlafstörung sowie psychomotorische Erregungszustände. Aufgrund der begrenzten Datenlage sollte gemäß Fachinformation eine Anwendung nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses er-

13 Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG: Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009; 47: 1-7.

14 Chhangani B, Greydanus DE, Feucht C: Pharmacology of sleep disorders in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 2011; 58: 273-291.

15 Sedierende Antistaminika: Vorsicht bei Säuglingen und Kleinkindern. *arznei-telegramm*. 2012; 43: 105-106.

folgen. Alle typischen Nebenwirkungen von Antipsychotika können auftreten. Hierzu zählen anticholinerge Effekte, QTc-Zeit-Verlängerung, endokrine (Prolaktinerhöhung), metabolische und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen. Für letztere ist eine höhere Empfindlichkeit von Kindern und Jugendlichen anzunehmen. Andere Antipsychotika in der Off-Label-Anwendung, z. B. niedrigdosierte Antipsychotika der 2. Generation (sogenannte Atypika), zeigen prinzipiell ein vergleichbares Nebenwirkungsspektrum mit substanzabhängig differentem Profil hinsichtlich der Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen. Ebenfalls im Rahmen eines Off-Label-Use werden bei Schlafstörungen sedierende **Antidepressiva** eingesetzt. Trizyklische Antidepressiva haben ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil mit anticholinergen und kardialen (arrhythmogenen) Nebenwirkungen und geringer therapeutischer Breite. Wegen seiner deutlich sedierenden Eigenschaften wird gelegentlich auch Mirtazapin angewandt. Typische Nebenwirkungen sind Sedierung/Tagesmüdigkeit, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Erhöhung der Triglyzeride oder Exantheme. Als seltene schwerwiegende Nebenwirkungen sind toxische Hautreaktionen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom beschrieben sowie Knochenmarksdepression und Agranulozytosen.

In letzter Zeit wird zunehmend häufig **Melatonin** bei Schlafstörungen eingesetzt. Es ist zugelassen für die Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit Autismusspektrumstörung oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. In dieser Patientenpopulation konnte eine Verkürzung der Schlaflatenz und Verlängerung der Gesamtschlafzeit im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Es gibt Hinweise auf Wirksamkeit auch bei anderen Entwicklungsneurologischen Störungen wie beispielsweise ADHS (13), die Evidenzlage ist hier aber noch schwach. Bei kurzfristiger Anwendung zeigte sich in den vorhandenen Studien eine gute Verträglichkeit mit meist milden Nebenwirkungen wie morgendlicher Müdigkeit, Somnolenz, Alpträume oder Kopfschmerzen (16). Die Langzeitsicherheit der Melatonin-Anwendung bei Kindern ist jedoch bisher nicht umfassend untersucht. Aufgrund seiner physiologischen Funktion ist eine Auswirkung auf die sexuelle Maturation im Sinne einer Reifungsverzögerung nicht auszuschließen. Befunde aus tierexperimentellen Studien deuten beispielsweise darauf hin, dass sich kurzfristige und langfristige pharmakologische Effekte unterscheiden können (16).

Bei der **circadianen Rhythmusstörung mit Schlafphasenverzögerung** gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit von Melatonin, wenn es ca. eineinhalb bis zwei Stunden vor der üblichen Bettgezeit gegeben wird (11). In Kombination mit der graduellen Vorverlagerung der Aufweckzeiten war Melatonin nicht wirksamer als Placebo oder Lichttherapie. In der Aufrechterhaltung des normalisierten Schlaf-Wach-Rhythmus zeigte sich jedoch in der dreimonatigen Open-Label-Weiterbehandlung eine Überlegenheit der Kombination von Melatonin mit Lichttherapie gegenüber keiner Intervention (12).

Zur Behandlung von **Pavor nocturnus** und **Schlafwandeln** ist in der Regel keine Pharmakotherapie indiziert. In den seltenen Fällen einer Gefährdung infolge ausgeprägt fremd- oder selbstaggressiven Verhaltens, die durch nicht-pharmakologische Interventionen nicht ausreichend beherrschbar ist, kann der Versuch einer Pharmakotherapie erfolgen. Hierzu existiert jedoch keine Evidenz aus kontrollierten Studien. In der klinischen Praxis kommt hier am ehesten Clonazepam unter kritischer Risiko-Nutzen-Abwägung zur Anwendung. Die Suppression des Tiefschlafs durch Clonazepam wird mit der Wirksamkeit in Verbin-

16 Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK: Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *CNS Drugs* 2019; 33: 1167-1186.

dung gebracht (14). Die sogenannten Z-Substanzen sollten nicht eingesetzt werden, da sie das Auftreten von Parasomnien begünstigen können.

Eine medikamentöse Behandlung von **Alpträumen** ist nicht indiziert; falls die Alpträume im Kontext einer anderen psychischen Störung auftreten, sollte zunächst die Behandlung der zugrundeliegenden Störung erfolgen.

Fazit für die Praxis

Eine Pharmakotherapie von Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter ist in der Regel nicht indiziert. Die Behandlung erfolgt primär durch Psychoedukation, insbesondere Vermittlung einer adäquaten Schlafhygiene sowie bei Bedarf psychotherapeutischen Interventionen. Medikamentöse Interventionen sollten nur im Ausnahmefall nach Ausschöpfung aller anderen Optionen erfolgen, da hierzu wenig Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Altersgruppe vorliegen und die Anwendung zumeist im Rahmen eines Off-Label-Use erfolgt.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

PD Dr. med. Martina Pitzer, Eltville
Martina.Pitzer@vitos-rheingau.de

Dieser Artikel wurde am 18. Januar 2021 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

Baricitinib (Olumiant®)▼¹

Neue Indikation: atopische Dermatitis

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Olumiant® (Baricitinib) wurde 2017 zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten zugelassen, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Im November 2020 erfolgte die Indikationserweiterung zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von Januskinase (JAK)1 und JAK2. JAK sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAK Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. Baricitinib moduliert diese Signalwege, indem es die enzymatische Aktivität von JAK1 und JAK2 teilweise hemmt und damit die Phosphorylierung und Aktivierung von STAT reduziert.

Markteinführung

Olumiant® (Baricitinib) ist seit 2017 auf dem deutschen Markt.

Bewertung

Baricitinib zeigte in den Zulassungsstudien über 16 Wochen **einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo** in der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Der Effekt war konsistent in der **Monotherapie** und in der **Kombination mit topischen Kortikosteroiden (TCS)**. Auch bei Patienten, die ein Versagen, eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine orale Ciclosporin-Behandlung aufwiesen, war Baricitinib in Kombination mit TCS wirksamer als Placebo.

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.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Baricitinib gehören ein Anstieg des LDL-Cholesterins, Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen. Das Sicherheitsprofil bei atopischer Dermatitis entspricht dem in der Behandlung von rheumatoider Arthritis.

Die Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber anderen systemischen Therapien wie systemische Kortikosteroide, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Methotrexat oder Dupilumab kann derzeit nicht beurteilt werden, weil dazu keine Studiendaten vorliegen.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Für die Zulassung wurden drei 16-wöchige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien (BREEZE-AD1, BREEZE-AD2 und BREEZE-AD7) durchgeführt, in denen Baricitinib in der Dosierung 1 mg, 2 mg und 4 mg einmal täglich evaluiert wurde. Die Studien schlossen 1568 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ein, die definiert wurde als ein Wert ≥ 3 gemäß Investigator's Global Assessment (IGA), ein Wert ≥ 16 gemäß Eczema Area and Severity Index (EASI) und eine betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) ≥ 10 %. Die Patienten wiesen ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber topischer Therapie auf.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die zu Woche 16 ein IGA-Ansprechen von 0 oder 1 mit einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten erreicht haben. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. erhoben das EASI75- und EASI90-Ansprechen und die Verbesserung des wöchentlichen Durchschnittswerts gemäß Pruritus Numerical Rating Scale (NRS).

Tabelle 1: Ergebnisse der Phase-III-Studien zu Baricitinib (BREEZE-AD1, BREEZE-AD2 und BREEZE-AD7)

Studie	Monotherapie						Kombination mit TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandlungsarm	Placebo	BAR 2 mg (95 % CI), p-Wert	BAR 4 mg (95 % CI), p-Wert	Placebo	BAR 2 mg (95 % CI), p-Wert	BAR 4 mg (95 % CI), p-Wert	Placebo + TCS	BAR 2 mg + TCS (95 % CI), p-Wert	BAR 4 mg + TCS (95 % CI), p-Wert
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 oder 1 (Responder in %)	4,8	11,4	16,8	4,5	10,6	13,8	14,7	23,9	30,6
Behandlungsunterschied		6,6 % (0,9–13,7) 0,02	12 % (5,5–19,8) < 0,001		6,1 % (0,6–13,0) 0,026	9,3 % (3,3–16,8) 0,001		9,2 % (–1,4; –19,5) 0,082	16,0 % (4,9–26,6) 0,004
EASI75 (Responder in %)	8,8	18,7	24,8	6,1	17,9	21,1	22,9	43,1	47,7
Behandlungsunterschied		9,9 % (2,6–18,2) 0,006	16 % (8,0–24,7) < 0,001		11,7 % (4,9–19,8) < 0,001	15 % (7,7–23,4) < 0,001		20,2 % (7,7–31,8) 0,002	24,8 % (12,2–36,3) < 0,001
Pruritus NRS (≥ 4 -Punkt-Verbesserung)	7,2	12,0	21,5	4,7	15,1	18,7	20,2	38,1	44,0
Behandlungsunterschied		4,8 % (–1,7; –13,1) 0,17	14,3 % (6,4–23,4) < 0,001		10,4 % (3,7–18,7) 0,002	14,0 % (6,7–22,7) < 0,001		18,0 % (5,4–29,9) 0,002	23,8 % (11,0–35,6) < 0,001

BAR: Baricitinib; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; TCS: topische Kortikosteroide.

Zudem wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Langzeitstudie BREEZE-AD4 über 52 Wochen durchgeführt, um bei 463 Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die ein Versagen (n = 173), eine Unverträglichkeit (n = 75) oder eine Kontraindikation (n = 126) gegen eine orale Ciclosporin-Behandlung aufwiesen, Baricitinib in Kombination mit topischen Kortikosteroiden (TCS) zu untersuchen. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die ein EASI-75-Ansprechen in Woche 16 erreichten.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Baricitinib in Kombination mit TCS in der BREEZE-AD4-Studie

Studie	BREEZE-AD4 ^a		
	Placebo	BAR 2 mg	BAR 4 mg
Behandlungsarm			
N	93	185	92
IGA 0 oder 1 (Responder in %) ^b	17,2	27,6	31,5 ^{**}
EASI75 (Responder in %) ^b	9,7	15,1	21,7 [*]
Pruritus NRS (≥ 4-Punkt-Verbesserung) ^b	8,2	22,9 [*]	38,2 ^{**}

BAR: Baricitinib; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten.
^{*}statistisch signifikant vs. Placebo ohne Adjustierung für Mehrfachtestung; ^{**}statistisch signifikant vs. Placebo mit Adjustierung für Mehrfachtestung.
^aAlle Patienten erhielten eine Begleittherapie mit topischen Kortikosteroiden, auch topische Calcineurin-Inhibitoren waren erlaubt.
^bPatienten, die Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden den Non-Respondern zugeordnet.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen unter Baricitinib sind Infektionen der oberen Atemwege und Hypercholesterinämie. Häufig treten Herpes zoster, Herpes simplex, Gastroenteritis, Harnwegsinfektionen, Pneumonie, Thrombozytose, Kopfschmerzen, Übelkeit und Bauchschmerzen auf. Gelegentliche Nebenwirkungen sind Neutropenie, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Hypertriglyzeridämie.

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Baricitinib ist einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten und der Tageszeit einzunehmen.
- Die empfohlene Dosis beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist für Patienten ab 75 Jahren bzw. für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht. Auch für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden.
- Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl sollte eine Therapie nicht begonnen werden.
- Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wird die Anwendung nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung nicht empfohlen.

- Bei Patienten, die gleichzeitig Inhibitoren von Organischen Anionen-Transportern vom Typ 3 (OAT3) wie etwa Probenecid, Leflunomid und Teriflunomid anwenden, beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich.
- Die klinische Erfahrung bei Patienten ≥ 75 Jahren ist sehr begrenzt. Für diese Patienten ist die empfohlene Dosierung 2 mg täglich.

Schulungsmaterial

Für einzelne Arzneimittel wird bereits bei der Zulassung angeordnet, dass das Arzneimittel nur unter Verwendung von Schulungsmaterialien in Verkehr gebracht werden darf. Das Schulungsmaterial dient dazu, die Wissensvermittlung zu optimieren und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu geben, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer patientenbezogenen Ansprache. Das behördlich beauftragte und genehmigte Schulungsmaterial zu Olumiant® besteht aus einer [Broschüre für den Arzt](#) und einem [Therapiepass](#) für Patienten.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
2 mg, 4 mg Filmtabletten	1 x 4 mg ³ bzw.	14.806,60 €
	1 x 2 mg ⁴	14.806,60 €

Stand Lauer-Taxe: 01.11.2020.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³empfohlene Dosis; ⁴u. a. Patienten ab 75 Jahre; Patienten mit chronischen/wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde noch nicht mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der G-BA entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Olumiant®](#), erschienen am 27. Oktober 2020. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 26. November 2020 vorab online veröffentlicht.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

Inclisiran (Leqvio®) ▼¹

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Leqvio® (Inclisiran) ist seit dem 09.12.2020 zugelassen bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei Statin-Intoleranz oder unzureichender LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterin) Senkung unter der maximal tolerierten Statindosis. Begleitend soll eine diätetische Therapie erfolgen. Eine Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien ist möglich, bei Statinintoleranz oder Kontraindikationen gegen Statine auch eine Monotherapie.

Inclisiran ist ein über RNA(Ribonukleinsäure)-Interferenz wirksamer Cholesterinsenker, der subkutan injiziert wird. Bei der RNA-Interferenz führen kurze RNA-Stücke, sogenannte small interfering RNA (siRNA), zur Spaltung komplementärer mRNA (messenger RNA). Zielstruktur von Inclisiran ist die mRNA für PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin type 9) in Hepatozyten. Inclisiran hemmt die Translation von mRNA in PCSK9 und hierdurch den PCSK9-vermittelten Abbau hepatischer LDL-C-Rezeptoren. Konsekutiv wird vermehrt LDL-C in die Leber aufgenommen und der LDL-C-Spiegel im Plasma sinkt. Die selektive Aufnahme von Inclisiran in Hepatozyten wird durch Konjugation der siRNA mit N-Acetylgalactosamin erhöht.

Markteinführung

Leqvio® (Inclisiran) ist seit Februar 2021 auf dem deutschen Markt verfügbar.

Bewertung

Leqvio® (Inclisiran) senkte in den Zulassungsstudien im Vergleich zu Placebo den LDL-C Wert um gut 50 %. Auch andere Lipide wie Lipoprotein (a), Triglyceride und HDL-C wurden beeinflusst. In die Zulassungsstudien waren überwiegend Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ACSVD) oder heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) eingeschlossen, deren LDL-C-Zielwerte unter einer maximal verträglichen Statintherapie nicht erreicht wurden.

Als unerwünschte Wirkung traten unter Inclisiran häufig lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf (8,2 % unter Inclisiran vs. 1,8 % unter Placebo); sie waren jedoch selbstlimitierend und führten sehr selten zum Abbruch der Behandlung. Geringfügige

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.

Erhöhungen der Transaminasen ($\leq 3 \times \text{ULN}$) wurden unter Inclisiran häufiger als unter Placebo beobachtet.

Inclisiran wird als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, dann nach drei Monaten und anschließend alle sechs Monate verabreicht. Nach aktuellem Kenntnisstand sind keine Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz erforderlich. Klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen Inclisiran und anderen Arzneimitteln sind nicht zu erwarten.

Bisher wurden keine patientenrelevanten Endpunkte wie kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität hinreichend untersucht. Eine explorative Analyse schwerer kardiovaskulärer Ereignisse zeigte in den Zulassungsstudien keinen Unterschied in diesen Endpunkten zwischen den Studienarmen. Studienergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten werden erst ab 2024 erwartet. Eine Einordnung von Inclisiran in die derzeit verfügbaren Optionen einer lipidsenkenden Therapie zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos ist somit nicht möglich.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Sicherheit und Wirksamkeit (lediglich bezüglich der LDL-C-Senkung) wurden in drei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien geprüft. Die Studiendauer betrug jeweils 18 Monate, insgesamt nahmen 3660 Patienten teil. Die Studie ORION-9 untersuchte Inclisiran bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH). Die Studien ORION-10 und ORION-11 schlossen Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Vorerkrankung (ACVDS) und LDL-C Werten ≥ 70 mg/dl ein, die Studie ORION-11 zusätzlich auch Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und LDL-C Werten ≥ 100 mg/dl (überwiegend Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2). Die Patienten erhielten subkutane Injektionen von 284 mg Inclisiran oder Placebo an Tag 1, Tag 90, Tag 270 und Tag 450. Zusätzlich erfolgte eine begleitende lipidsenkende Therapie mit der maximal tolerierten Statindosis, bei ca. 90 % der Patienten mit einem Statin in moderater oder hoher Dosis. Die Gabe weiterer Lipidsenker wie Ezetimib war möglich, nicht jedoch die von monoklonalen PCSK9-Antikörpern (z. B. Evolocumab). Die lipidsenkende Begleittherapie war bez. der Statine ausgeglichen, bei den weiteren Lipidsenkern zeigten sich große Unterschiede zwischen den Studien (Tabelle 1).

Tabelle 1: Lipidsenkende Begleittherapie (Baseline) in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11

	ORION-9	ORION-10	ORION-11
lipidsenkende Therapie	94 %	95 %	97 %
Statindosis hoch/moderat	88 %	88 %	94 %
Nicht-Statine	55 %	31 %	12 %
Ezetimib	52 %	10 %	7 %

Primäre Endpunkte der Zulassungsstudien waren die prozentuale Veränderung von LDL-C vom Ausgangswert zu Tag 510 und die zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540. Diese zeigt die durchschnittliche LDL-C Senkung zwischen den Medikamentengaben.

In der gepoolten Analyse der Zulassungsstudien führte Inclisiran zu einer LDL-C-Senkung von 55 % an Tag 510 bzw. zeitkorrigiert zu einer LDL-C-Senkung von 50 %. Bei niedrigen LDL-C Ausgangswerten war die LDL-C-Senkung signifikant stärker ausgeprägt als bei höheren Ausgangswerten. Außerdem wurden weitere Lipidvariablen wie Lipoprotein (a) und Triglyceride gesenkt. HDL-C stieg unter Inclisiran leicht an.

Eine explorative Analyse der kardiovaskulären Ereignisse zeigte keine Unterschiede zwischen Inclisiran und Placebo. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, erfolgreicher kardiovaskulärer Wiederbelebung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und ischämischem oder hämorrhagischem Apoplex) traten bei 7,1 % (131/1833) der Patienten unter Inclisiran und bei 9,4 % (172/1822) der Patienten unter Placebo auf. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirkung auf die Lipidwerte von Inclisiran in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11

Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
Behandlungsarme/ Endpunkte	Placebo (n = 240)	Inclisiran (n = 242)	Placebo (n = 780)	Inclisiran (n = 781)	Placebo (n = 807)	Inclisiran (n = 810)
LDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510						
Studienarme	+8	-41	+1	-56	+4	-49
Behandlungsunterschied (95 % CI)	-50 (-55; -44)		-58 (-61; -54)		-54 (-57; -50)	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
LDL-C: zeitkorrigierte prozentuale Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540						
Studienarme	+6	-38	+3	-51	+3	-47
Behandlungsunterschied (95 % CI)	-44 (-48; -40)		-54 (-56; -51)		-50 (-52; -48)	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
HDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510 (1;2)						
Studienarme	+6	+9	+2	+7	+4	+10
Behandlungsunterschied	+3		+5		+6	
Lp(a): mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540 (1;2)						
Studienarme	+4	-13	+4	-22	+0	-19
Behandlungsunterschied	-17		-26		-19	
Triglyceride: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540 (1;2)						
Studienarme	-1	-11	-2	-15	-5	-12
Behandlungsunterschied	(-10)*		-13		-7	
LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin; CI: Konfidenzintervall; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein (a); * eigene Berechnung.						
Literatur:						
1. ORION-9-Studie: Raal FJ, Kallend D, Kausik KR et al.: Inclisiran fort he treatment of heterozygous familial hypercholesterinemia (supplementary appendix). N Engl J Med 2020; 382: 1520-1530.						
2. ORION-10- + ORION-11-Studie: Kausik KR, Wright RS, Kallend D et al.: Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol (supplementary appendix). N Engl J Med 2020; 382: 1507-1519.						

Ausgewählte Nebenwirkungen

In der gepoolten Analyse der beschriebenen Studien traten unerwünschte Effekte an der Injektionsstelle unter Inclisiran mit 8,2 % viermal häufiger auf als unter Placebo (1,8 %). Sie waren jedoch leicht bis mäßig ausgeprägt und klangen ohne Folgeschäden ab. 0,2 % der Patienten im Inclisiran-Arm brachen aufgrund der lokalen Reaktionen die Behandlung ab. Erhöhungen der Transaminasen bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze wurden

unter Inclisiran häufiger (ALT/AST: 19,7 %/17,2 %) als unter Placebo beobachtet (ALT/AST: 13,6 %/11,1 %). Diese hepatischen Effekte waren asymptomatisch.

Die Daten zu den Effekten von Inclisiran auf den Glukosestoffwechsel sind widersprüchlich. Unter Inclisiran waren ein Anstieg des HbA_{1c} (Inclisiran 0,5 % vs. Placebo 0,2 %) und von Hyperglykämien (Inclisiran 1,4 % vs. Placebo 0,8 %) häufiger als unter Placebo, ein neu aufgetretener Diabetes mellitus Typ 2 wurde jedoch unter Inclisiran (0,8 %) seltener festgestellt als unter Placebo (1,2 %).

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Inclisiran ist zur subkutanen Injektion in der Bauchregion bestimmt; alternative Injektionsstellen sind Oberarm oder Oberschenkel. Die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit aktiver Hauterkrankung oder Hautschäden erfolgen.
- Inclisiran ist kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450-Isoenzymen oder bekannten Wirkstofftransportern. Daher werden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erwartet. Mit der Einschränkung begrenzt verfügbarer Daten werden auch keine relevanten Wechselwirkungen mit Statinen erwartet.
- Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Inclisiran bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) vor. Eine pharmakokinetische Analyse zeigte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine kurzfristig erhöhte Plasmaexposition von Inclisiran, jedoch eine vergleichbare LDL-C-Senkung wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Nach aktuellem Kenntnisstand ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.
- In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Pharmakodynamik von Inclisiran nicht durch das Patientenalter beeinflusst. Bei älteren Patienten ist deshalb keine Dosisanpassung erforderlich.
- Bei Patienten mit geringer bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse A und B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	1 x 284 mg s.c. zu Behandlungsbeginn, dann nach 3 Monaten, dann alle 6 Monate	1. Jahr: 8688,30 € ab 2. Jahr: 5792,20 €

Stand Lauer-Taxe: 01.04.2021.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 01.02.2021 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der G-BA entscheiden wird. Sollte die AkdÄ eine Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung abgeben, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

Quelle

[Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht \(EPAR\) Leqvio®](#), erschienen am 6. Januar 2021. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

Naldemedin (Rizmoic®) ▼¹

(frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Naldemedin ist zugelassen zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.
- Für das **IQWiG** und die **AkdÄ** war der Zusatznutzen **nicht belegt**.
- Auch in einem Addendum zur Nutzenbewertung kam das IQWiG zur selben Bewertung.
- Der **G-BA** beschloss, dass der Zusatznutzen **nicht belegt** ist.

Naldemedin ist ein Naltrexon-Derivat, das chemisch so verändert wurde, dass es die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren kann. Zudem ist Naldemedin ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp)-Effluxtransporters, der möglicherweise ebenfalls dazu beiträgt, dass Naldemedin nicht in das ZNS eindringt. Naldemedin antagonisiert die Opioidbindung an den μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren im Gastrointestinaltrakt und vermindert dadurch die obstipierenden Wirkungen von Opioiden, ohne die ZNS-vermittelten Opioideffekte aufzuheben.

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

Fragestellung	Indikation	ZVT*
1	erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden [†]	ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V)
2	erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommen	Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol

* Aus der Festlegung der ZVT ergibt sich, dass für diese Patienten ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommen. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie.

[†] 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.

Vorgelegte Evidenz

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine Daten zum Vergleich mit der ZVT in der Fragestellung 1 vor. Für Fragestellung 2 wurde ein adjustierter indirekter Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie vorgelegt. Dafür zog der pU die Studie COMPOSE-3 (1) heran, in der Naldemedin mit Placebo verglichen wurde, und die Studie KODIAC-08 (2), in der Naloxegol mit einer Standardtherapie verglichen wurde.

Dossierbewertung des IQWiG

Für das IQWiG war der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber der ZVT treffen zu können (3). Dafür führte das IQWiG folgende Gründe an:

- Die Studie COMPOSE-3 lieferte Ergebnisse für eine Opioidtherapie nichttumorbedingter Schmerzen, die Fragestellungen der Dossierbewertung umfassen jedoch auch tumorbedingte Schmerzen.
- Aus der KODIAC-08-Studie entsprach nur eine Teilpopulation unbekannter Größe dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin und somit den Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung, weil nur etwa zwei Drittel der Patienten mit Laxanzien vorbehandelt waren.
- Aufgrund der unterschiedlichen Laxanzientherapien in den Vergleichsarmen beider Studien bestand keine hinreichende Ähnlichkeit des Brückenkomparators. Die Voraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich waren nicht erfüllt.
- In der Studie KODIAC-08 wurde die Langzeitsicherheit von Naloxegol evaluiert, es wurden nur Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erhoben. Der pU hat den indirekten Vergleich dementsprechend ausschließlich auf der Basis von UE-Endpunkten durchgeführt. Die Symptome der Opioid-induzierten Obstipation (insbesondere die intendierte Verbesserung der Symptomatik) wurden nicht erhoben, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich war.

Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ stimmte der Dossierbewertung des IQWiG zu, dass aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der beiden Studien eine Aussage zu einem Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT in der Fragestellung 2 nicht möglich ist. In beiden Studien gab es einen relevanten Anteil der Teilnehmer (ca. 30 %), die nicht mit einem Laxans vorbehandelt waren, die also für den vom pU angestrebten Vergleich nicht qualifiziert waren. Auch blieb unklar, in welchem Ausmaß bei den anderen Studienpatienten eine vorbestehende Laxanzientherapie unzureichend war, die also der Fragestellung 2 der ZVT entsprachen. Die Studie KODIAC-08 wählte UE als primären Endpunkt, nicht die Wirksamkeit. Eine Schaden-Nutzen-Bewertung war daher nicht möglich (4).

Nach der mündlichen Anhörung wurde das IQWiG vom G-BA mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt, um zu prüfen, ob eine Aufteilung der Patienten in der Zielpopulation entsprechend den beiden Fragestellungen 1 + 2 vorgenommen werden kann (5). Das daraufhin angefertigte Addendum des

Literatur

- 1 Webster LR, Nalamachu S, Morlion B et al.: Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain* 2018; 159: 987-994.
- 2 Webster L, Chey WD, Tack J et al.: Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 771-779.
- 3 IQWiG Dossierbewertung: https://www.iqwig.de/download/A20-45_Naldemedin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0_final.pdf.

- 4 Stellungnahme der AkdÄ: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Naldemedin/Naldemedin-EB.pdf>.

- 5 IQWiG Addendum: https://www.iqwig.de/download/G20-23_Naldemedin_Addendum-zum-Auftrag-A20-45_V1-0.pdf.

IQWiG kam zum Schluss, dass eine Differenzierung der Zielpopulation gemäß den Vorgaben des G-BA in Patienten, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt (Fragestellung 1) oder nicht mehr infrage kommt (Fragestellung 2), auf Grundlage der Angaben in Modul 3 und Modul 5 des Dossiers nicht vorgenommen werden konnte.

Beschluss des G-BA

Der G-BA beschloss, dass ein Zusatznutzen von Naldemedin nicht belegt ist (Tabelle 1) (6).

6 G-BA: Tragende Gründe: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7017/2020-11-05_AM-RL-XII_Naldemedin_D-512_TrG.pdf.

Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Naldemedin

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Initial: Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>	Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>	Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>
Nach Addendum: Zusatznutzen <u>nicht belegt</u>		

Dieser Artikel wurde am 7. Dezember 2020 vorab online veröffentlicht.

Nicht-pharmakologische Behandlung des Delirs

Zusammenfassung

Das Delir ist im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes gerade bei älteren Patienten eine häufige und ernsthafte Komplikation. Für die Prävention und Behandlung des Delirs ist ein multiprofessionelles Konzept essenziell. Im Vordergrund der Delirprävention und Delirbehandlung sollen nicht-pharmakologische Behandlungsstrategien stehen und Pharmaka erst bei fehlender Symptomkontrolle integriert werden. Nicht-pharmakologische Maßnahmen sollen gebündelt angewendet werden, wie zum Beispiel das ABCDEF-Bündel, um bessere Effekte zu generieren.

Einleitung

Nach den ICD-10-Kriterien ist das Delir eine akute, über den Tagesverlauf meist fluktuierende Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, des zirkadianen Rhythmus, der Wahrnehmung, des Denkens und der Psychomotorik. Es zählt zu den organisch bedingten Störungen. Es werden drei Phänotypen des Delirs unterschieden – das hyperaktive Delir, das hypoaktive Delir und eine alternierende Form von Hyper- und Hypoaktivität. Vor allem das hypoaktive Delir wird ohne gezieltes Monitoring nicht erkannt.

Bei älteren Menschen ist das Delir nach größeren elektiven Eingriffen mit einer Inzidenz von 15–25 % und nach Hochrisikoeingriffen wie zum Beispiel an der Aorta, am Hüftgelenk, am Herzen oder am Ösophagus sogar mit einer Inzidenz von etwa 50 % die häufigste chirurgische Komplikation (1;2). Etwa 30 % entwickeln während des Krankenhausaufenthaltes ein Delir und bei Notfällen beträgt die Inzidenz bei Einlieferung bereits 25 % (3). Auf der Intensivstation sind je nach Erkrankungsschwere bis zu 80 % von einem Delir betroffen (4).

Das Delir ist aufgrund der vielen adversen Effekte ungünstig für die Patienten. Es ist mit einer prolongierten Beatmungs-, Intensivliege- und Krankenhausaliedauer sowie mit einer erhöhten Sterblichkeit innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Intensivaufenthalt und der Manifestation von kognitiven Einschränkungen assoziiert (5). Hier sind vor allem die Intensität und die Dauer des Delirs entscheidend. Abgesehen davon stellt ein Delir das Personal vor Herausforderungen, weil sich der Versorgungsaufwand dadurch oft immens erhöht. In einer nicht-experimentellen Querschnittstudie erhielten die Patienten mit Delir die doppelte Zeitdauer an delirspezifischen Pflegemaßnahmen im Vergleich zu Patienten ohne Delir (6). Außerdem hatten die Patienten mit Delir ein 25 % höheres Sturzrisiko und erhielten nach einem Sturzereignis eine signifikant höhere Zeitdauer an delirspezifischen Pflegemaßnahmen (6). Die Autoren empfehlen daher eine Advanced Practice Nurse (APN) spezialisiert für Delir einzusetzen (6).

Risikofaktoren für ein Delir

Die Entstehung des Delirs ist multifaktoriell. Eine Kumulation von prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren (Abbildung 1) scheint die Manifestation jedoch zu begünstigen (7). Als prädisponierende Faktoren ist die Vulnerabilität der Menschen bei Einlieferung in das Krankenhaus zu verstehen und präzipitierende Faktoren stellen die delirauslösenden Faktoren dar (8), wobei die präzipitierenden Risikofaktoren meist beeinflussbar bzw. therapierbar sind. Eine Delir-Risikoeinschätzung sollte bereits bei Aufnahme vorgenommen werden (9).

Roiter, S.

Literatur

- 1 Marcantonio ER: Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA* 2012; 308: 73-81.
- 2 Takeuchi M, Takeuchi H, Fujisawa D et al.: Incidence and risk factors of postoperative delirium in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3963-3970.
- 3 Kennedy M, Enander RA, Tadiro SP et al.: Delirium risk prediction, healthcare use and mortality of elderly adults in the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 462-469.
- 4 Pun BT, Ely EW: The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* 2007; 132: 624-636.
- 5 Salluh JI, Wang H, Schneider EB et al.: Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h2538.
- 6 Graf S, Hediger H, Knüppel-Lauener S: Delir im Akutspital – Pflegeaufwand und Sturzrisiko. *Pflege*, Band 33(3). Göttingen: Hogrefe, 2020; 133-142.
- 7 Hewer W, Thomas C, Drach LM: Delir beim alten Menschen. 1. Aufl., Stuttgart: Kohlhammer, 2016.
- 8 Lorenz I S, Füsgen I, Noachter S: Verwirrheitszustände im Alter: Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 21: 391-400.
- 9 Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F et al.: European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 192-214.

Prädisponierende Faktoren	Präzipitierende Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kognitiver Status <ul style="list-style-type: none"> ○ eingeschränkte Kognition ○ Demenz ○ stattgehabtes Delir ○ Depression ➤ Alter > 65 Jahre ➤ Abhängigkeiten (Alkohol, Nikotin, Medikamente) ➤ Multimorbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ chronische Leber- und Niereninsuffizienz ○ Apoplex ○ neurologische Vorerkrankung ○ Fraktur oder Trauma ○ metabolische Störungen ➤ Dehydratation/Malnutrition ➤ Polypharmazie ➤ Funktioneller Status <ul style="list-style-type: none"> ○ Obstipation ○ Immobilität/Gebrechlichkeit ○ Schmerzen ○ Seh-/Hörstörungen ➤ Schlafmangel 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Schmerzen ➤ Akute Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektion (Harnwegsinfekt, Pneumonie, Sepsis) ○ Myokardinfarkt, kardiale Dekompensation ○ Obstipation ○ Anämie ○ Dehydratation ➤ Primär neurologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Apoplex ○ intrakranielle Blutung ○ Meningitis, Enzephalitis ○ Epilepsie ➤ Metabolische Entgleisung <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypo-/Hyperglykämie ○ Säure-Basen-Störungen ○ Hypo-/Hyperthyreose, Hypo-/Hyperthyreoidismus, Addison-Krise ➤ Medikamente <ul style="list-style-type: none"> ○ Alkohol-/Benzodiazepinentzug, paradoxe Wirkung von Sedativa ○ Anticholinerge oder dopaminerge Medikation ○ Opioide ➤ Operationen ➤ Epileptisches Ereignis/nicht-convulsiver Status ➤ Umgebungsfaktoren <ul style="list-style-type: none"> ○ Blasenkatheter ○ Intensivstation ○ Stress ○ Fixierungsmaßnahmen

Abbildung 1: Prädisponierende und präzipitierende Faktoren für ein Delir (modifiziert nach (8;10))

Wie diese Empfehlung umgesetzt werden könnte, wird am Beispiel des Israelitischen Krankenhauses kurz beschrieben und in Abbildung 2 dargestellt.

Risikoeinschätzung für ein Delir

ja nein

Alter >70

Nikotinabusus

Alkohol-/Drogenabusus

Medikamentenabusus, z.B. regelmäßige Einnahme von Schlaftabletten (z.B. Tavor, Oxazepam, Zopiclon), regelmäßige Opioideinnahme)

Einnahme von mehr als 6 Medikamenten

Brille und/oder Hörgerät

Immobilität (Gebrechlichkeitsskala > 4) Gebrechlichkeitsskala **unten** anzeigen

Demenz oder kognitive Beeinträchtigung

Apoplex

Bekannte psychische Erkrankung (z.B. Mirtazapin, Amineurin, Fluoxetin, Saroten)

Schon mal ein Delir gehabt

Mangelernährung (z.B. relevanter Gewichtsverlust)

palliative Situation

Operation + Intensivaufenthalt geplant

Operation + Aufwachraum geplant ODER Intubation + endoskopischer Eingriff + Aufwachraum

Es besteht ein Delirrisiko!

Abbildung 2: Risikoeinschätzung am Israelitischen Krankenhaus (Viszeral-Medizinisches Zentrum, Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung)

Die Einschätzung wird im Aufnahmegespräch von den Pflegenden durchgeführt und beinhaltet prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren die mit „Ja“ und „Nein“ beantwortet werden können.

So hat ein Patient, aufgenommen im Fachbereich Chirurgie ein Delirrisiko, wenn:

- ≥ 3 Risikofaktoren bestehen und postoperativ ein Intensivaufenthalt geplant ist,
- ≥ 5 Risikofaktoren bestehen und postoperativ ein Aufwachraumaufenthalt geplant ist,
- der Patient in der Anamnese „schon mal ein Delir gehabt“ hat.

... aufgenommen im Fachbereich Innere Medizin ein Delirrisiko, wenn:

- das Alter ≥ 70 Jahre ist und zusätzlich ≥ 5 Risikofaktoren bestehen,
- ≥ 5 Risikofaktoren bestehen und eine Intubation für einen endoskopischen Eingriff (z. B. endoskopische Submukosadissektion (ESD), perorale endoskopische Myotomie (POEM)) mit Aufwachraumaufenthalt geplant ist,
- der Patient in der Anamnese „schon mal ein Delir gehabt“ hat.

Besteht ein Delirrisiko bei Aufnahme sollen folgende Maßnahmen erfolgen:

- Delirmonitoring
- Aushändigen eines Informationsflyers über Delir im Krankenhaus
- Schlafbrille und Ohrstöpsel anbieten
- Anlegen einer Pflegeplanung mit Präventionsmaßnahmen
- das Delirrisiko im Krankenhausinformationssystem erkenntlich machen
- Anmeldung eines APN-Pflegekonsils mit dem Ziel: individuelle Beratung von Patient Angehörigen, Beratung und Unterstützung des Personals, Überleitungs- und Schnittstellenmanagement, Übermittlung der Medikationsliste zur Prüfung an die Apotheke.

Schmerzmonitoring

Schmerz zählt zu einem der wichtigsten präzipitierenden Risikofaktoren für ein Delir. Die Schmerzintensität sollte regelmäßig evaluiert werden, das heißt mindestens alle acht Stunden oder bei Veränderung der Medikation (10). Der Goldstandard für die regelmäßige Evaluation von Schmerzen ist die Anwendung einer Skala zur Selbstauskunft wie zum Beispiel die numerische Ratingsskala (NRS) (10). Für kommunikationseingeschränkte Patienten kann alternativ ein Fremdeinschätzungsinstrument wie zum Beispiel die Behavioral Pain Scale (BPS) oder das Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) zur Anwendung kommen (10). Schmerzmittel sollen routinemäßig verabreicht oder eine patientenkontrollierte Analgesie implementiert werden (10).

Delirmonitoring

Für das Delirmonitoring stehen unterschiedliche Tools zur Verfügung. Bedeutend ist die Validität und Reliabilität für den gewählten Einsatzort. Die DAS-Leitlinie (2015) empfiehlt mindestens alle acht Stunden eine Messung durchzuführen (10). Gute Ergebnisse in Spezifität und Sensitivität liefert für die Normalstation und den Aufwachraum die Nursing Delirium Scale (Nu-Desc) und die Confusion Assessment Method (CAM).

Für den Einsatzbereich auf der Intensivstation sind die Confusion-Assessment-Method (CAM-ICU) und die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) mehrfach validiert (11;12).

10 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI): S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-012.html> (letzter Zugriff: 15. Januar 2021). AWMF-Register Nr.: 001/012. In Überarbeitung, Stand: August 2015.

11 Neto A, Brasileiro de A, Evangelista DTO, Tsuda FC et al.: Perception of relatives of patients admitted in intensive care units with regard to the practice of physical therapy and identification of their needs. *Fisioterapia e Pesquisa* 2012; 19: 332-338.

12 Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RA, Quarantini LC: The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care* 2012; 16: R115.

Die **numerische Rating-Skala (NRS)** ist eine eindimensionale Schmerzskala, mit der Patienten den subjektiv empfundenen Schmerz bewerten. Dafür wird der Patient aufgefordert, seine Schmerzen einer Skala von 0 bis 10 zuzuordnen. 10 steht für „stärkste vorstellbare Schmerzen“, 0 für „kein Schmerz“.

Die **Behavior Pain Scale (BPS, Verhaltensschmerzskala)** ist eine Skala zur (Fremd-) Beurteilung von Schmerzintensität bei Patienten, die nicht kommunizieren können. Dabei werden Gesichtsausdruck, obere Extremität und Adaptation an Beatmungsgerät bzw. verbaler Ausdruck mit Punkten von 1 bis 4 bewertet. Der Summenscore beträgt 4 bis maximal 12 Punkte, die Höhe korreliert mit der Schmerzstärke des Patienten.

Das **Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)** wurde für erwachsene Intensivpatienten entwickelt, um die Schmerzstärke eines nicht kontaktfähigen Patienten zu erfassen. Dazu beurteilt der Beobachter den Gesichtsausdruck (entspannt/neutral bis grimassierend), die Körperbewegung (bewegungslos bis ruhelos), den Muskeltonus (entspannt bis sehr angespannt oder steif) sowie die Sprache (redet in normalem Ton/keine Geräusche bis schreit auf/schluchzt) mit jeweils 0 bis 2 Punkten. Der Summenscore beträgt 0 bis maximal 8 Punkte, die Höhe korreliert mit der Schmerzstärke des Patienten.

Weitere Informationen dazu finden Sie unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/001_Anaesthesiologie_und_Intensivmedizin/001-012a-km_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08.pdf.

Ein erstes Delirmonitoring sollte bei Patienten mit Delirrisiko bereits im Aufnahmeprozess erfolgen und im Aufwachraum und auf den Normal- bzw. Intensivstationen fortgeführt werden (9).

Sedierungsmonitoring

Die Anwendung eines Bispektral(BIS)-Monitorings während der Anästhesie und das Anstreben von höheren Werten (≥ 50) kann die postoperative Delirrate (Relatives Risiko [RR] 0,71; Konfidenzintervall [CI] 95 % 0,59–0,85; $p = 0,590$) und bleibende kognitive Schäden (RR 0,84, CI 95 % 0,66–1,08; $p = 0,260$) verringern (9;13).

Von den Fachgesellschaften wird die Bedeutung eines restriktiven Einsatzes von Sedativa betont und die Anwendung von Sedierungsprotokollen auf der Intensivstation empfohlen (10). Es soll ein niedriges Sedierungsniveau durch eine kontinuierliche Titrierung oder eine tägliche Sedierungsunterbrechung bei den Patienten eingehalten werden (10). Die Überwachung der Sedierungstiefe ist unerlässlich. Die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) zählt als Goldstandard und sollte mindestens alle acht Stunden und bei Veränderung der Analgosedierung zur Anwendung kommen (10).

Nicht-pharmakologische Delirprävention und Delirtherapie

In mehreren Untersuchungen konnte der Erfolg von nicht-pharmakologischen Ansätzen bestätigt werden (14-16). Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit von Maßnahmenbündel zur Vorbeugung eines Delirs. Diese Interventionen fokussieren sich auf verschiedene Risikofaktoren, die zur Entstehung eines Delirs beitragen können. Um das Delirrisiko zu minimieren, sollten nicht-pharmakologische Maßnahmenbündel folgendes inkludieren (7;9):

- reorientierende Interventionen: Vorstellen mit Namen und Funktion, Nennen des Datums und der Uhrzeit, Schilderung des Krankheitsverlaufes, bei Gewährleistung einer überschaubaren Umgebung durch Orientierungshilfen (Kalender und Uhr)
- Anwendung von Hilfsmitteln bei sensorischen Beeinträchtigungen (Brille, Hörgeräte)
- adäquate Analgesie
- Vermeiden von Reizüberflutung/-deprivation
- Förderung des zirkadianen Rhythmus: Optimierung der Beleuchtung, Lärmreduktion, Tageslicht
- Frühmobilisation: Förderung von Mobilität und Aktivität durch Einbezug von Physiotherapie und Ergotherapie
- Entfernen von unwichtigen Zu- und Ableitungen
- frühzeitige Ernährung
- Die beruhigende Anwesenheit einer vertrauten Person (Freunde, Familie, Angehörige) kann die Symptome des Patienten lindern.

Zur Vorbeugung und Behandlung des Delirs auf der Intensivstation stellt das ABCDEF-Bündel einen evidenzbasierten Leitfaden dar (17). In einer großen Kohortenanalyse mit über 15.000 Probanden von Pun et al. (2019) konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung des ABCDEF-Bündels auf den Intensivstationen einerseits die Überlebenschancen und die hirngorganische Funktion der Patienten verbessert und andererseits die Beatmungsdauer und die Rückübernahmen auf die Intensivstation verringert werden konnte (16). Je mehr Maßnahmen aus dem Bündel und je häufiger diese angewendet wurden, desto besser die Effekte (16).

13 Bocskai T, Kovács M, Szakács Z, et al.: Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. PLoS One 2020; 15: e0229018.

14 Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A et al.: Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Database Syst Rev 2016; Issue 3: CD005563.

15 Abraha I, Trotta F, Rimland JM et al.: Efficacy of non-pharmacological interventions to prevent and treat delirium in older patients: a systematic overview. The SENATOR project ONTOP Series. PLoS One 2015; 10: e0123090.

16 Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA et al.: Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU Liberation Collaborative in over 15,000 adults. Crit Care Med 2019; 47: 3-14.

17 Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB: The ABCDEF bundle in critical care. Crit Care Clin 2017; 33: 225-243.

Die Anwendung des ABCDEF-Bündels fördert die Multiprofessionalität und unterstützt die holistische Patientenversorgung unter bestmöglicher Ausnutzung der Ressourcen. Folgende Akteure sind notwendig für das multiprofessionelle Konzept (Abbildung 3): Ärzte, Pflegende, Ergo-/Logo-/Physiotherapeuten, Apotheker, Angehörige und Patienten. Die Familie bzw. nahestehende Angehörige spielen eine tragende Rolle in dem Konzept und sollen bei der multiprofessionellen Entscheidungsfindung und Behandlungsplanung aktive Partner sein (17). Allein die Anwesenheit von vertrauten Menschen kann zum Wohlbefinden und zur Reorientierung der Patienten beitragen.

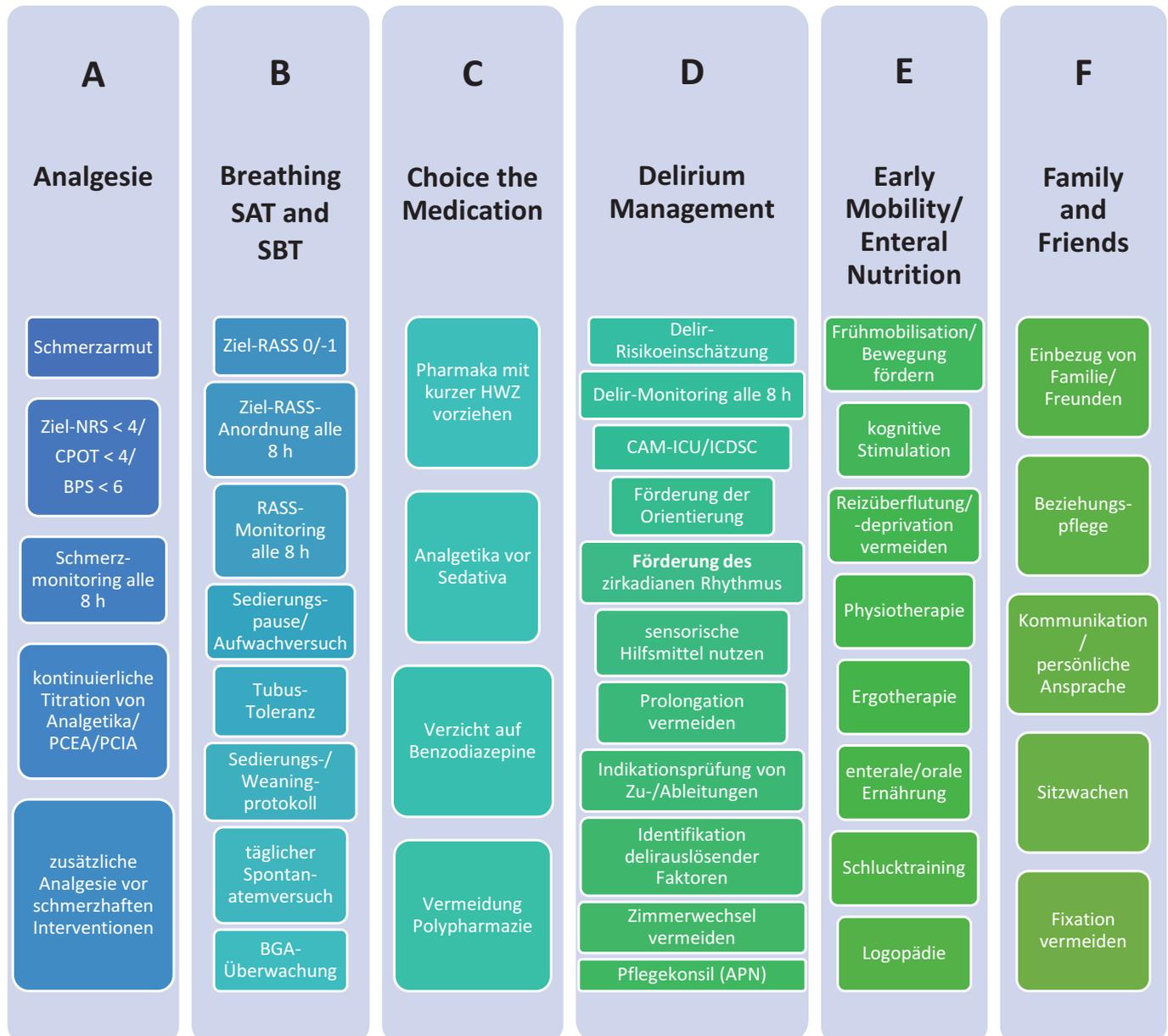


Abbildung 3: ABCDEF-Bündel für die Intensivstation (modifiziert nach (17))

Inhaltlich umfasst das ABCDEF-Bündel ((17), Abbildung 3):

- die Beurteilung, Vorbeugung und Behandlung von Schmerzen,
- die Durchführung von Versuchen zum spontanen Erwachen (SAT) und zur Spontanatmung (Spontaneous Breathing Trial = SBT),
- die Wahl der Medikamente zur Analgesie und Sedierung,

- die Beurteilung, Vorbeugung und Behandlung des Delirs,
- Frühmobilisation und die aktive Bewegung,
- Familieneinbezug.

Die Anwendung führt dazu, dass die Intensivpatienten besser interagieren können und mit einer adäquaten Analgesie möglichst früh an körperlichen und kognitiv förderlichen Aktivitäten aktiv teilnehmen können (17).

Identifizierung von delirauslösenden Faktoren und Delirtherapie

Die Identifizierung, Bewertung und kausale Therapie der zugrundeliegenden Ursache haben eine große Bedeutung. Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie kann die Suche nach den Ursachen sehr schwierig sein. Hilfreich bei der Identifikation kann die Zuhilfenahme der in Abbildung 1 gelisteten präzipitierenden Faktoren sein.

Der generelle Einsatz von Pharmaka zur Delirtherapie soll äußerst zurückhaltend erfolgen. Bei der Delirtherapie sind die nicht-pharmakologischen den pharmakologischen Behandlungsstrategien vorzuziehen. Nur bei fehlender Symptomkontrolle von Agitation, Halluzinationen, Angst und vegetativer Symptomatik unter nicht-medikamentösen Präventions- und Therapiemaßnahmen sollen Pharmaka ergänzt werden. In einer aktuellen Metaanalyse konnten die Autoren weder einen positiven Einfluss auf die Intensität noch auf die Dauer des Delirs durch den Einsatz von Neuroleptika bei der Delirtherapie nachweisen (18). Auch Funcani et al. fanden 2020 in einer Metaanalyse keine Beweise, die die Anwendung einer medikamentösen Therapie beim Delir bei kritisch Kranken unterstützen oder widerlegen konnten (19). Geringe Evidenz gibt es dafür, dass Haloperidol und Risperidon im Vergleich zu Placebo bei diesem Patientenkollektiv die Delirsymptome und die unerwünschten extrapyramidalen Ereignisse sogar leicht verschlimmern können (19).

Eine Multimedikation ist unbedingt zu vermeiden, da die Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen der einzelnen Arzneimittel einen nachteiligen Einfluss auf die Delirsymptomatik haben können (8). Durchschnittlich haben 20 % der deliranten Senioren ein pharmakoinduziertes Delir (8). Die pharmakologische Therapie soll unbedingt symptomorientiert mit regelmäßiger Indikationskontrolle erfolgen. Eine Ausnahme stellt die Behandlung des Substanzzugsdelirs dar. Hier steht die pharmakologische Therapie im Vordergrund.

18 Darbateskovic M, Russo-Krauss S, Oxenboell-Collet M, et al.: Pharmacological interventions for prevention and management of delirium in intensive care patients: a systematic overview of reviews and meta-analyses. *BMJ Open* 2019; 9: e024562.

19 Finucane AM, Jones L, Leurent B et al.: Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; Issue 1: CD004770.

Fazit für die Praxis

- Das Delirmanagement ist eine multiprofessionelle Herausforderung.
- Im Aufnahmeprozess sollte eine Delir-Risikoeinschätzung stattfinden.
- Nicht-medikamentöse Präventions- und Therapieinterventionen sollen als Bündel angewendet werden, Einzelmaßnahmen reichen nicht!
- Frühzeitiges Erkennen des Delirs ist essenziell – Implementierung von entsprechenden Tools.
- Bei Delirsymptomen soll die Identifizierung des delirauslösenden Faktors priorisiert werden.
- Pharmakologische Therapiemaßnahmen sind zurückzustellen, Integration erst bei fehlender Symptomkontrolle unter nicht-medikamentösen Maßnahmen.
- Multimedikation vermeiden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Sabrina Roiter, MScN, Hamburg
S.Roiter@ik-h.de

Dieser Artikel wurde am 25. Januar 2021 vorab online veröffentlicht.

Risiko einer Hyperkalzämie bei unkontrollierter Einnahme von Vitamin D

Eine lebensbedrohliche Hyperkalzämie mit akutem Nierenversagen entsteht am häufigsten im Rahmen von Krebserkrankungen oder einer Sarkoidose. Andere Ursachen sind eher selten (1). Im Folgenden werden vier Patienten mit einer Hyperkalzämie beschrieben, die innerhalb von wenigen Monaten in einer nephrologischen Praxis auffielen.

Zieschang, M.

Sind Nahrungsergänzungsmittel alle harmlos?

Ein 88-jähriger Patient wird mit einer Verschlechterung seines Allgemeinzustandes unter der Verdachtsdiagnose eines akuten Nierenversagens stationär aufgenommen. Seit einigen Tagen klagt er über Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen. Als Vormedikation erhielt er Torasemid (1 x 2,5 mg), vier Tage vor Aufnahme wurden Edoxaban 30 mg, Lisinopril 10 mg und HCT 12,5 mg abgesetzt. Bei der körperlichen Untersuchung über dem Herzen absolut arrhythmisch, Pulmo basal gedämpft. Weitere Befunde:

- sonografisch Cava nicht atmvariabel, Lebervenen gestaut, Pleuraergüsse bds.;
- Nieren sonografisch etwas verkleinert mit mehreren Zysten, keine Stauung;
- Laborwerte bei Aufnahme: Kalzium 3,3 mmol/l, Kreatinin 2,9 mg/dl, eGFR (CKD-Epi) 19 ml/min; hyperchrome makrozytäre Anämie mit Hb 9,5 g/dl; alkalische Phosphatase erhöht mit 288 U/l, ACE i.S. im Normbereich, iPTH i.S. 2,11 pmol/l im unteren Normbereich;
- 25-Hydroxy-Vitamin D3: mit 326 µg/l deutlich erhöht, Elektrophorese ohne Hinweis auf Plasmozytom.

Unter der anfänglichen Verdachtsdiagnose eines akuten Nierenversagens bei tumorbedingter Hyperkalzämie (die Vitamin-D-Spiegel trafen erst später ein), erhielt der Patient eine forcierte Diurese mit Furosemid i.v., Prednisolon i.v., Cinacalcet oral und Ibandronsäure i.v. Das Kreatinin besserte sich bis auf 2,3 mg/dl, eGFR (CKD-Epi) 29 ml/min, Kalzium 2,55 mmol/l. Einen Monat später betrug das Kreatinin 2,18 mg/l und das Kalzium 2,57 mmol/l. Eine kleine Tumorsuche erbrachte keine wegweisenden Befunde (Gastro-, Koloskopie, Röntgen-Thorax, Abdomen- und SD-Sonographie, urologisches Konzil), ein Knochenszintigramm, ein Thorax- und Abdomen-CT ebenso wie die Bestim-

Literatur

- 1 Mousseaux C, Dupont A, Rafat C et al.: Epidemiology, clinical features, and management of severe hypercalcemia in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 133.



Abbildung 1: Vom Patienten eingenommene Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D

mung des Parathormon-related Proteins wurden nicht durchgeführt. Eine Vitamin-D-Zufuhr durch Vitamintabletten wurde vom Patienten sowie von der versorgenden Tochter und dem Hausarzt verneint. Als einzige Quelle der Vitamin-D-Zufuhr blieben Nahrungsergänzungsmittel (siehe Abbildung 1). Rechnet man die darin enthaltenen Mengen an Vitamin D in den empfohlenen Dosierungen zusammen, kommt man jedoch nicht mal auf 1000 IE Vitamin D pro Tag. Somit bleibt per Ausschluss die Verdachtsdiagnose einer massiven Überdosierung dieser Nahrungsergänzungsmittel.

Selbstbehandlung eines Mammakarzinoms mit hohen Dosen Vitamin D

Eine 51-jährige Patientin mit bekanntem Mammakarzinom stellte sich präoperativ zur Abklärung einer eingeschränkten Nierenfunktion vor. Relevante Befunde:

- Kreatinin 3,17 mg/dl, Gesamteiweiß nicht erhöht, AP unauffällig;
- Knochenszintigramm ohne Metastasenhinweis;
- iPTH erniedrigt, Phosphat nicht erhöht i.S.;
- keine relevant erhöhte Proteinurie (69 mg/24 h);
- Nieren sonographisch normal groß mit kleinen Verkalkungen;
- keine Hinweise auf Sarkoidose.

Die Patientin nahm 50.000 IE Vitamin D täglich über sechs Monate, dann für drei Monate 50.000 IE einmal pro Woche. Es erfolgte die stationäre Aufnahme für vier Tage zum Senken des Kalziumspiegels mit forcierter Diurese, kalziumarmer Kost und Vitamin-D-Pause. Der weitere Verlauf unter der Vitamin-D-Pause ist in Tabelle 1 dargestellt. Das Serumkalzium und die Nierenfunktion besserten sich langsam weiter. Als Verdachtsdiagnose ist ein akutes Nierenversagen unter Hyperkalzämie bei vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz anzunehmen.

Tabelle 1: Laborwerte im Verlauf

Datum	16.08.2018	24.02.2020	28.02.2020	13.05.2020	25.06.2020
eGFR (CKD-EPI ml/min)	–	14	16	19	23
Kreatinin (mg/dl)	1,26	3,17	2,80	2,49	2,27
Kalzium (mmol/l)	2,29	3,26	2,78	2,98	2,77
25-Hydroxy-Vitamin D3 (µg/l)	–	359	> 70	153	89
iPTH (pmol/l)	–	1,60	0,96	1,39	–
Phosphat (mmol/l)	–	1,08	1,50	1,15	1,12

Ursache bleibt unklar — Einnahme von Vitamin D ursächlich?

Eine 61-jährige Patientin stellte sich zur Abklärung einer Niereninsuffizienz vor mit folgenden Befunden:

- Kreatinin 2,89 mg/dl, Harnstoff 41 mg/dl, Kalzium 4 mmol/l, Phosphat 0,88 mmol/l, iPTH 1,37 pmol/l, alkalische Phosphatase nicht erhöht;
- keine Erhöhung des Gesamteiweiß, keine monoklonale Gammopathie, TSH unauffällig, ACE i.S. normal;
- 25-Hydroxy-Vitamin D3 > 500 µg/l; Parathormon-related Protein wurde nicht bestimmt;
- Sonografie der Nieren bis auf drei kleine Nierenzysten unauffällig.

Die gelegentliche Einnahme von Vitamin D wurde von der Patientin erst nach beharrlichem Nachfragen zugegeben, die Dosierung blieb allerdings unbekannt. Eine stationäre Aufnahme wurde trotz Aufklärung über die lebensbedrohliche Hyperkalzämie abgelehnt.

Zusätzliche Einnahme von Vitamin D zur bestehenden Therapie

Eine 78-jährige chronische Dialysepatientin erhielt im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus Calcitriol 0,25 µg. Als das Serumkalzium auf 2,9 mmol/l anstieg (Phosphat 1,4 mmol/l, iPTH 9,9 pmol/l) wurde das Calcitriol pausiert. Sechs Wochen nach Absetzen stieg das Kalzium weiter auf 3,3 mmol/l an. Mithilfe einer Dolmetscherin wurden die Medikamentenvorräte der Patientin zu Hause überprüft: „Tütenprüfung“: Packen sie alle zu Hause auffindbaren Medikamente in eine Plastiktüte und bringen Sie diese mit. Es stellte sich heraus, dass sie über Monate auf eigene Initiative Vitamin-D-Tropfen in unbekannter Menge und verschiedene andere Multivitaminpräparate eingenommen hatte. Weder Hausarzt noch betreuende nephrologische Praxis hatten diese rezeptiert. Die zusätzliche Einnahme wurde eingestellt und das Serumkalzium besserte sich wieder langsam über viele Wochen bis auf 2,37 mmol/l.

Im Falle der Dialysepatientin trugen ein sekundärer Hyperparathyreoidismus und die Einnahme von Calcitriol möglicherweise zur Entstehung der Hyperkalzämie bei, hätten diese natürlich aber auch alleine bedingen können. Bei den anderen drei genannten Patienten wurde nur der deutlich erhöhte 25-Hydroxy-Vitamin-D3-Spiegel und die Einnahme von Vitamin D als Ursache von schwerwiegenden Hyperkalzämien gefunden. Sicherlich kann man einwenden, dass nicht mit letzter Sicherheit andere Umstände oder Krankheiten ausgeschlossen wurden, die zu der Hyperkalzämie beigetragen haben könnten (2) (keine Bestimmung PTH-related Protein, Sarkoidose nicht zweifelsfrei ausgeschlossen usw.).

Als Fazit bleibt unseres Erachtens dennoch bestehen: Für die Einnahme von Vitamin D braucht es eine eindeutige Indikation. Welche Symptome möchte man damit lindern? Welche Prognose soll verbessert werden? Entschließt man sich dann gemeinsam mit dem Patienten zu einer Verordnung, sollten regelmäßige Kontrollen des Serumkalziumspiegels obligat sein.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

2 Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C: The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015; 350: h2723.

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

Dieser Artikel wurde am 8. Februar 2021 vorab online veröffentlicht.

Irreführende Werbung zu Sinupret® letztinstanzlich verboten

In einer Anzeige in der Zeitschrift „PTA heute – Praxiswissen für die Apotheke“ (Zeitschrift der Deutschen Apotheker Zeitung für PTA) warb die Herstellerfirma Bionorica mit antiviralen und entzündungshemmenden Eigenschaften ihres Arzneimittels Sinupret®. Bereits im Februar 2019 untersagte das LG Nürnberg-Fürth die Werbung mit diesen zugesicherten Eigenschaften (1). Dieses Urteil wurde nun auch letztinstanzlich vom BGH bestätigt (2). Es handle sich um eine unzulässige irreführende Werbung, da das Medikament mit einer therapeutischen Wirkung beworben wurde, die tatsächlich nicht nachgewiesen werden konnte.

Zu diesen beiden Aussagen lagen zum Zeitpunkt der Annonce lediglich Tierversuche sowie Versuche außerhalb lebender Organismen (in vitro) vor. Um die Wirkungen am Menschen zu belegen, müssen jedoch auch human-pharmakologische Untersuchungen durchgeführt werden. Es half auch nicht, dass das Medikament laut der Fachinformation zur Anwendung bei akuten, unkomplizierten Entzündungen der Nasennebenhöhlen bei Erwachsenen zugelassen ist: „Die therapeutische Wirksamkeit von Sinupret® gegen Rhinosinusitis sei [...] lediglich durch eine doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie dahingehend nachgewiesen, dass hinsichtlich der nasalen Sekretion und des Gesichtsschmerzes ein relevanter Vorteil bei der Einnahme des Arzneimittels erzielt werde“, so das OLG Nürnberg zweitinstanzlich (3). Dieser Einschätzung folgte letztendlich auch der 1. Zivilsenat des BGH. Dass diese Wirksamkeit im Zusammenhang mit einer entzündungshemmenden und antiviralen pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels stehe oder auf einer solchen beruhe, lasse sich der Fachinformation nicht entnehmen (2).

Durch die Urteile wird ersichtlich, wie wichtig die Angaben in der Zulassung eines Medikaments und die behördliche Prüfung einer Fachinformation als Nachweis für die Richtigkeit einer Werbebehauptung ist (4). Die Firma, die für ein Arzneimittel werben möchte, muss nach dem Strengeprinzip sorgsam darauf achten, dass sich die behaupteten Werbeangaben mit dem decken, was als wissenschaftlich gesichert angesehen werden kann.

Zetterqvist et al. untersuchten in Schweden und Großbritannien (5) die Ergebnisse von Selbstregulation zu irreführender Werbung. Im Zeitraum von 2004 bis 2012 wurden in beiden Ländern jeweils mehr als 500 Fälle registriert. Es steht jedoch zu befürchten, dass dies nur die Spitze des Eisbergs ist, würde man die Werbung von unabhängigen Institutionen untersuchen lassen.

Fazit

1. Symptombezogene Wirkung ist nicht gleichbedeutend mit der ursächlichen Wirkung eines Arzneimittels.
2. Zulassung und Fachinformation können grundsätzlich den Nachweis wissenschaftlich gesicherter Erkenntnisse erbringen. Was in der Werbung behauptet wird, muss aber auch wirklich in der Zulassung stehen.

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Landgericht Nürnberg-Fürth: Urteil vom 7. Februar 2019. Az: 3 HKO 4987/18.
- 2 Bundesgerichtshof: Urteil vom 5. November 2020. I ZR 204/19.
- 3 Oberlandesgericht Nürnberg: Urteil vom 29. Oktober 2019. 3 U 559/19.

4 Meinhardt, jurisPR-WettbR 2/2021, Anm. 2.

5 Zetterqvist AV, Merlo J, Mulinari S: Complaints, complainants, and rulings regarding drug promotion in the United Kingdom and Sweden 2004-2012: a quantitative and qualitative study of pharmaceutical industry self-regulation. PLoS Med 2015; 12: e1001785.

3. Die in der Werbung behaupteten Tatsachen müssen zum Zeitpunkt der Werbehandlung bereits nachgewiesen sein. Eine nachträgliche Durchführung von Studien, die die beworbenen Behauptungen beweisen, ist nicht ausreichend für die Bewertung der Zulässigkeit von Werbeaussagen zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung.
4. Studien an tierischen Organismen und außerhalb lebender Organismen sind in aller Regel kein Nachweis für die entsprechenden Wirkungen am Menschen.

Um über die freiwillige Selbstverpflichtung der Industrie hinaus solche Fälle zu verfolgen, braucht es eine pharmaunabhängige Institution, die sich solcher Untersuchungen annimmt.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Dieser Artikel wurde am 9. März 2021 vorab online veröffentlicht.

Kalziphylaxie nach Behandlung mit Etelcalcetid

Zusammenfassung

Fallbericht über eine Kalziphylaxie nach Therapie eines Hyperparathyreoidismus mit Etelcalcetid (Parsabiv®).

Etelcalcetid (Parsabiv®) ist ein synthetischer, kalzimimetisch wirksamer Peptidwirkstoff, welcher die PTH-Sekretion durch Bindung und Aktivierung des Kalziumsensitiven Rezeptors erniedrigt. Die Verringerung des PTH-Spiegels korreliert mit einer gleichzeitigen Verringerung der Serumkalzium- und -phosphatspiegel (1). Etelcalcetid ist indiziert zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.

Zieschang, M.

Literatur

1 Amgen GmbH: "Fachinformation Parsabiv® 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Injektionslösung". Stand: Februar 2019.

Der AkdÄ wurde der Fall eines 47-jährigen Dialysepatienten gemeldet, der wegen eines Rezidivs eines Hyperparathyreoidismus mit Zustand nach Parathyreoidektomie fünf Monate lang mit Etelcalcetid (15 mg/Woche i.v.) behandelt wurde. Das intakte Parathormon (iPTH) sank von 685 pg/ml auf 23,9 pg/ml, sodass die Gabe gestoppt wurde. Etwa drei Monate später zeigte sich klinisch eine Kalziphylaxie der Bauchhaut, die in einer Biopsie histologisch nicht gesichert werden konnte. Es wurde eine Therapie mit Natriumthiosulfat eingeleitet und die Dialysebehandlung auf 6 x/Woche intensiviert. Der Patient zeigte nur geringes Ansprechen auf die Therapie. In einer CT-Untersuchung wurden subkutane Verkalkungen im Unterhautfettgewebe des Bauchbereich festgestellt.

In der Vorgeschichte des Patienten ist ein Diabetes mellitus Typ 1 und eine schwere 3-Gefäß-KHK berichtet. Die Dialysepflicht bestand etwa acht Jahre, danach erfolgte eine Nierentransplantation und erneute Dialysepflicht drei Jahre später. Der Patient erhielt zudem ASS, Ticagrelor, Ciclosporin, Metoprolol, Candesartan, Atorvastatin und Ezetimib, aber keine Vitamin-K-Antagonisten.

Eine Kalziphylaxie ist eine seltene lebensbedrohliche Erkrankung mit sehr schlechter Prognose (Überlebenszeit nach Diagnosestellung < 1 Jahr) (2). Extrem schmerzhaft subkutane vaskuläre Verkalkungen, die im Verlauf exulzerieren, charakterisieren diese Erkrankung. Typischerweise sind Patienten mit Nierenersatztherapie betroffen, die ohnehin ein hohes Risiko für vaskuläre und extravaskuläre Kalzifikationen haben. Früher führte man dies auf ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt als alleinige Ursache zurück. Inzwischen gibt es aber Hinweise auf Zusammenhänge mit dem Vitamin-K-Stoffwechsel: Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten sind häufiger betroffen, sodass sogar diskutiert wird, Phenprocoumon in der Indikation Vorhofflimmern bei Dialysepatienten gar nicht mehr einzusetzen. Letztlich ist aber die Ursache dieses extrem hohen Risikos zur Verkalkung ungeklärt. Risikofaktoren einer Kalziphylaxie sind Übergewicht, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Dialysepflicht > 2 Jahre und erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt. 45 % der Dialysepatienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein erniedrigtes iPTH, sodass eine zu starke Unterdrückung des PTH mit konsekutiv adynamen Knochen die extraskeletalen Kalzifizierungen auslösen könnte (2).

2 Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM: Calciphylaxis. N Engl J Med 2018; 378: 1704-1714.

Insofern ist der gemeldete Fall typisch für diesen vermuteten Pathomechanismus: Sehr starke und schnelle Unterdrückung des iPTH mit darauffolgend Auftreten einer Kalziphylaxie. Die Kalziphylaxie erscheint klinisch eindeutig, auch wenn die Histologie nicht aussagekräftig war. Das Ergebnis der CT-Untersuchung – subkutane Verkalkungen – stützt zudem die Diagnose. Wegen der Gefahr bleibender Ulzerationen wird bei eindeutiger Klinik ohnehin auf eine Biopsie verzichtet (2).

In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen EudraVigilance sind von 911 gemeldeten Fällen unter Etelcalcetid, neun Meldungen (Stand 11/2020) von Kalziphylaxie vertreten (dieser ist einer davon). Nur einer der neun Fälle nahm einen Vitamin-K-Antagonisten als weiteren begünstigenden Faktor ein.

In der Fachinformation von Parsabiv® werden als sehr häufige Nebenwirkungen von Etelcalcetid verringerte Kalziumspiegel im Blut, Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen genannt. Bei der Mehrzahl der Patienten werden sie im Schweregrad als mild bis mäßig angegeben und traten vorübergehend auf. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen war hauptsächlich auf niedrige Kalziumwerte im Blut, Übelkeit und Erbrechen zurückzuführen (1). Kontrollen der iPTH-Spiegel unter Therapie werden alle drei Monate empfohlen. Etelcalcetid sollte abgesetzt oder zumindest unterbrochen werden, wenn der iPTH-Spiegel unter 100 pg/ml sinkt (1).

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sollten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet werden (<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>).

Fazit für die Praxis

Die rasche Suppression mit sehr starkem Abfall des iPTH ist ein vermuteter Pathomechanismus in der Entstehung einer Kalziphylaxie. Darüber hinaus sind weitere Fälle von Kalziphylaxie unter Etelcalcetid gemeldet. Dies macht einen Zusammenhang zwischen der Einnahme des Arzneimittels und der aufgetretenen Nebenwirkung zumindest wahrscheinlich. Verdachtsfälle von Kalziphylaxie nach Therapie mit Etelcalcetid sollten der AkdÄ mitgeteilt werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Dieser Artikel wurde am 15. Januar 2021 vorab online veröffentlicht.

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem Jahre 2020

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) informiert Abonnenten mit dem Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) über aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit. Hinweise von deutschen und anderen Behörden oder Institutionen sowie Empfehlungen, die sich aus der Bearbeitung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ergeben, werden durch die DSM, ebenso wie Rote Hand Briefe (RHB), mitgeteilt. Seit anderthalb Jahren (Mitte 2019) wird auf Änderungen der Fachinformationen, die im Zusammenhang mit Arzneimittelrisiken stehen, über diesen Weg aufmerksam gemacht. Derzeit erhalten über 20.000 Abonnenten den kostenfreien Newsletter. In der vorliegenden Übersicht werden die Risikoinformationen aus dem Jahr 2020 zusammenfassend dargestellt. Um eine übersichtliche Darstellung zu erreichen, wurden die Risikoinformationen in die nachfolgenden fünf Gruppen unterteilt:

Köberle, U.

Vogt, B.

Gundert-Remy, U.

1. Risikoinformationen von allgemeiner Wichtigkeit (Tabelle 1):

Für die Klassifizierung als Risikoinformation von allgemeiner Wichtigkeit wird angenommen, dass die Anzahl behandelter Patienten hoch ist und die Arzneimittel nicht überwiegend von spezialisierten Fachärzten verordnet werden. Es handelt sich überwiegend um Risiken mit potenziell schwerwiegenden Folgen.

2. Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete (Tabelle 2):

In dieser Kategorie werden ähnliche Informationen aufgeführt wie in der vorherigen Kategorie, mit dem Unterschied, dass es sich um Arzneimittel handelt, die vermutlich überwiegend von spezialisierten Fachärzten verordnet werden.

3. Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation (Tabelle 3):

Seit Mitte des Jahres 2019 informiert die DSM auch über geplante Änderungen der Fachinformation im Zusammenhang mit Arzneimittelrisiken. Diese basieren auf Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die sich aus der monatlichen Diskussion von Risikosignalen ergeben. Informationen über Signale zu Arzneimittelrisiken, die im PRAC diskutiert wurden, sind auch auf der [Webseite der EMA](#) zu finden.

4. Informationen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 (Tabelle 4):

Das Auftreten des SARS-CoV-2 machte im Jahr 2020 auch Informationen erforderlich, die im direkten oder indirekten Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie stehen, etwa Informationen über Hydroxychloroquin/Chloroquin oder über die mengenbeschränkte Abgabe von Paracetamol.

5. Die sonstigen Risikoinformationen (Tabelle 5) umfassen DSM, die sich keiner der oben genannten Kategorien zuordnen lassen, die nur für einen kleinen Teil der Ärzte bzw. Patienten relevant sind oder die inzwischen überholt sind, z. B. Chargenrückrufe.

Im Jahr 2020 wurden 73 *Drug Safety Mails* versendet. 19 wurden Kategorie 1 zugeordnet, 21 der Gruppe 2 (Tabellen 1 und 2). Zehn Informationen beziehen sich auf die Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformationen (Tabelle 3). Im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie wurden zehn DSM versendet (Tabelle 4). 13 DSM wurden den sonstigen Informationen zugeordnet (Tabelle 5).

In den Tabellen werden die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen zusammengefasst. In Klammern am Ende der Überschrift wird angegeben, auf welcher zugrunde liegenden Information die jeweilige Drug Safety Mail basiert, z. B. RHB, Fallbericht (FB) oder Informationen anderer Institutionen. Weiterführende Informationen können online über die aufgeführten Links in der rechten Spalte der Tabellen abgerufen werden.

Tabelle 1: Risikoinformationen von allgemeiner Wichtigkeit

Verwechslung von Fentanyl-Nasenspray mit Todesfolge (FB) Instanyl®, Fentanyl-haltige Nasensprays als Rezepturazneimittel; Anwendung zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Tumorerkrankung	
Ein Patient hatte anstatt eines Schnupfen-Sprays versehentlich ein Fentanyl-haltiges Nasenspray verwendet. Es kam zu Atemdepression, Bewusstlosigkeit und Erbrechen, und der Patient verstarb im Verlauf an den Folgen einer massiven Aspiration. Patienten müssen über die Risiken einer Verwechslung und versehentlichen Verabreichung informiert werden. Das Schulungsmaterial sollte ausgehändigt werden.	DSM-2020-05; Schulungsmaterial zu Fentanyl-haltigen Arzneimitteln
Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei Leberzirrhose (AVP)	
Zusammenfassende Darstellung der Niederländischen Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei Leberzirrhose.	DSM 2020-06; Stammschulte et al. AVP 2020; 47: 11-17
Emerade® Fertipens: Aktivierungsfehler (RHB) Epinephrin; Notfallbehandlung allergischer Reaktionen	
Einige Fertipens werden bei der Anwendung nicht aktiviert und geben kein Epinephrin ab. Patienten sollten zwei Fertipens bei sich tragen.	DSM 2020-10; RHB vom 20.02.2020
Pneumokokkenimpfstoffe: Mitteilung zum Impfen bei eingeschränkter Verfügbarkeit (STIKO)	
Bei eingeschränkter Verfügbarkeit sollten die jeweils aktuellen Empfehlungen der STIKO beachtet werden.	DSM 2020-12; Mitteilung der STIKO
Cyproteronacetat: Anwendungsbeschränkung wegen Meningeomrisiko (RHB) Anwendung bei Männern: Prostatakarzinom, Triebdämpfung bei Sexualdeviationen; bei Frauen: Androgenisierungserscheinungen, peri-/postmenopausale Hormonsubstitution, Osteoporoseprävention	
Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Cyproteronacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen berichtet. Das Risiko steigt mit zunehmender kumulativer Dosis.	DSM 2020-26; RHB vom 16.04.2020
EMLA®-Crema: Methämoglobinämie bei Überdosierung (FB) enthält Lidocain und Prilocain; Oberflächenanästhesie	
Empfehlungen zur Dosierung sollten insbesondere bei jungen Kindern eingehalten werden. Patienten und Betreuungspersonen sollten über die korrekte Dosierung informiert werden. Nach Möglichkeit sollte die kleinste, medizinisch sinnvolle Packungsgröße verordnet bzw. abgegeben werden.	DSM 2020-30; Mitteilung der AkdÄ vom 08.05.2020
Brivudin: Potenziell tödliche Interaktion mit Fluoropyrimidinen (RHB) Anwendung bei Herpes zoster	
Brivudin ist kontraindiziert kurz nach, während sowie vier Wochen vor der onkologischen Behandlung mit Fluoropyrimidinen sowie kurz nach und während der antimykotischen Therapie mit Flucytosin. Nach Behandlung mit Brivudin muss mindestens vier Wochen gewartet werden, bevor eine Behandlung mit Fluoropyrimidinen begonnen werden kann.	DSM 2020-31; RHB vom 12.05.2020 (siehe auch DSM 2020-38; DSM 2020-39; DSM 2019-11)
Tolperison: Negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation (RHB) Zulassung nur zur Behandlung der Spastizität nach Schlaganfall	
Bei Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation besteht das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, ohne dass ein Nutzen nachgewiesen ist.	DSM 2020-37; RHB vom 02.06.2020
Andexanet alfa: Falsch-hohes Anti-FXa-Aktivitätsniveau in kommerziellen Tests nach Andexanet alfa (RHB) Anwendung zur Aufhebung der Antikoagulation durch Apixaban, Rivaroxaban	
In kommerziellen Anti-FXa-Aktivitätstests wird nach Anwendung von Andexanet alfa ein falsch-hohes Anti-FXa-Aktivitätsniveau ermittelt, wodurch die Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa unterschätzt wird. Die Behandlung mit Andexanet alfa sollte nicht anhand der Anti-FXa-Aktivität überwacht werden, sondern anhand klinischer Parameter, die auf ein angemessenes Ansprechen bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen hinweisen.	DSM 2020-44; RHB vom 17.06.2020 (siehe auch DSM 2020-59; RHB vom November 2020)
Shingrix®: Fallberichte von Herpes zoster und Zoster-artigen Hautläsionen (FB) Vorbeugung von Herpes zoster und postzosterischer Neuralgie	
Fallberichte von Herpes zoster und Zoster-artigen Hautveränderungen wurden berichtet. In einer vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) initiierten Studie sollte der Kausalzusammenhang näher untersucht werden. Die Rekrutierung ist inzwischen abgeschlossen.	DSM 2020-45; Mitteilung der AkdÄ vom 26.06.2020

Leuprorelin-haltige Depotarzneimittel: Empfehlungen zur Verringerung von Anwendungsfehlern (RHB) Anwendung bei Prostata- und Brustkrebs; bei Krankheitsbildern, die das weibliche Fortpflanzungssystem betreffen, wie Endometriose, Uterus myomatosus, Gebärmutterfibrose; Pubertas praecox	
Um Anwendungsfehler zu vermeiden, die zu verminderter Wirksamkeit führen können, dürfen Leuprorelin-haltige Depotarzneimittel nur von Fachpersonal, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist, zubereitet bzw. verabreicht werden. Die Anweisungen in der Produktinformation sollten befolgt werden.	DSM 2020-48; RHB vom 30.07.2020
Tamsulosin: Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (AkdÄ) Anwendung bei benigner Prostatahyperplasie	
Nach Anwendung von Tamsulosin kann als Komplikation bei der Kataraktchirurgie ein intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom auftreten. Eine geplante Katarakt-Operation sollte vor Beginn mit Tamsulosin erfolgen. Bei Patienten, die noch keine Katarakt-Operation hatten, sollte ggf. ein nicht-selektiver Alfa-1-Rezeptor-Antagonist wie Alfuzosin gewählt werden.	DSM 2020-51; Mitteilung der AkdÄ vom 11.09.2020
Insulin: Kutane Amyloidose an der Injektionsstelle (MHRA)	
Das Risiko der kutanen Amyloidose an der Injektionsstelle wurde in die Fachinformation Insulin-haltiger Arzneimittel aufgenommen. Die Injektionsstelle sollte regelmäßig gewechselt werden. Der plötzliche Wechsel von einem mit kutaner Amyloidose betroffenen zu einem nicht betroffenen Areal kann zu Hypoglykämie führen.	DSM 2020-53; Information der MHRA vom 23.09.2020
Fluorchinolone: Herzklappenregurgitation/-Insuffizienz (RHB) Antibiotika	
Bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sollten systemische und inhalative Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Therapieoptionen angewendet werden.	DSM 2020-56; RHB vom 29.10.2020
Otriven® gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen: Kontraindiziert bei Säuglingen (AMK) Xylometazolin	
Um eine mögliche Fehlanwendung mit Überdosierung bei Säuglingen unter einem Jahr zu vermeiden, hat der Zulassungsinhaber die Anwendung von Otriven® gegen Schnupfen 0,025 % auf Kleinkinder von ein bis zwei Jahren beschränkt. Die Anwendung bei Säuglingen unter einem Jahr ist kontraindiziert.	DSM 2020-63; AMK-Nachricht vom 05.11.2020
Lenograstim: Änderung der Produktinformation (BfArM) Anwendung bei Neutropenie sowie bei gesunden Spendern zur Mobilisierung von Blutstammzellen	
Es wurden neue Risiken in die Produktinformation aufgenommen: Glomerulonephritis, venöse und arterielle Thromboembolien, muskuloskelettale Schmerzen, erhöhtes C-reaktives Protein.	DSM 2020-65; Information des BfArM vom 23.10.2020
Niraparib: Hypertonie und posteriores reversibles Leukenzephalopathie-Syndrom (MHRA) Anwendung bei Ovarial- und Tubenkarzinomen sowie bei primärer Peritonealkarzinose	
Nach Berichten von schwerer Hypertonie und posteriorem reversiblen Leukenzephalopathie-Syndrom (PRES) wurden die Empfehlungen zum Blutdruckmonitoring angepasst. Wenn ein PRES oder eine hypertensive Krise auftreten oder wenn der Blutdruck nicht adäquat eingestellt werden kann, sollte Niraparib abgesetzt werden.	DSM 2020-67; Information der MHRA vom 22.10.2020
Hydroxychloroquin, Chloroquin: Psychiatrische Störungen (BfArM) Behandlung von Autoimmunerkrankungen; Prophylaxe und Behandlung von Malaria	
Psychiatrische Störungen und suizidales Verhalten können bei Patienten mit und ohne psychiatrische Vorerkrankungen auftreten. Ggf. sollte sofort ein Arzt aufgesucht werden.	DSM 2020-68; Information des BfArM vom 27.11.2020
Metamizol: Arzneimittelbedingte Leberschäden (RHB) Analgetikum, Antipyretikum	
Wenige Tage bis Monate nach Behandlungsbeginn traten Fälle von arzneimittelbedingten Leberschäden auf. Bei Symptomen, die auf einen Leberschaden hindeuten, sollte die Anwendung von Metamizol beendet und die Leberfunktion kontrolliert werden.	DSM 2020-72; RHB vom 15.12.2020

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

Gynäkologie	
Implanon NXT: Aktualisierte Anweisungen zur Einlage/Entfernung (RHB) lang wirkendes hormonelles Implantat zur Empfängnisverhütung	
Um das Risiko einer neurovaskulären Verletzung und einer Wanderung des Implantats zu mindern, wurden die Anweisungen zur Einlage und Entfernung aktualisiert.	DSM 2020-01; RHB vom 15.01.2020
Linoladiol® N: Risiken durch systemische Exposition (RHB) Estradiol-haltige Vaginalcreme; Anwendung bei vaginaler Atrophie bei postmenopausalen Frauen	
Nach intravaginaler Anwendung wurden systemische Estradiol-Konzentrationen beobachtet, die höher sind als die normalen Werte postmenopausaler Frauen. Dies kann mit Risiken verbunden sein, wie sie für die orale und transdermale Hormonersatztherapie bekannt sind.	DSM 2020-09; RHB vom 20.02.2020
Cytotec®: Risiken bei Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung (RHB) Misoprostol	
Es liegen Berichte über schwere Nebenwirkungen bei Anwendung von Cytotec® zur Geburtseinleitung vor. Das Arzneimittel ist nicht für diese Indikation zugelassen. Die Tabletten sind nicht für eine Teilung konzipiert. Daher kann bei Teilung eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden.	DSM 2020-13; RHB vom 16.03.2020
Esmya®: Risiko schwerer Leberschäden (RHB) Ulipristalacetat zur Behandlung von Uterusmyomen	
Nach Fallberichten schwerer Leberschäden wurde Esmya® vorübergehend vom Markt genommen. 2021 wurde die Anwendung nach Abschluss des Risikobewertungsverfahrens eingeschränkt.	DSM 2020-14; DSM 2020-18; DSM 2021-04; RHB vom 01.02.2021
Hormonersatztherapie: Brustkrebsrisiko (BfArM) Behandlung von Symptomen der Wechseljahre	
Das bekannte Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit einer Hormonersatztherapie wurde überprüft. Die Behandlung sollte über einen möglichst kurzen Zeitraum durchgeführt werden. Patientinnen sollten sich regelmäßig untersuchen lassen und bei Veränderungen der Brüste ärztliche Hilfe suchen.	DSM 2020-33; Information des BfArM vom 15.05.2020
Neurologie	
Alemtuzumab: Anwendungsbeschränkung (RHB) Anwendung bei Multipler Sklerose	
Aufgrund schwerer, in Einzelfällen tödlicher Nebenwirkungen, wurde die Anwendung von Alemtuzumab eingeschränkt und neue Gegenanzeigen sowie risikomindernde Maßnahmen eingeführt.	DSM 2020-03; RHB vom Januar 2020
Dimethylfumarat (Tecfidera®): Progressive multifokale Leukenzephalopathie (RHB) Anwendung bei Multipler Sklerose	
Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei bestehender leichter Lymphopenie wurden berichtet. Vor und während der Behandlung sollen gemäß Fachinformation die absoluten Lymphozytenzahlen bestimmt werden.	DSM 2020-60; RHB vom 09.11.2020
Fingolimod: Arzneimittelinduzierte Leberschäden (RHB) Anwendung bei Multipler Sklerose	
Es wurden Fälle von akutem Leberversagen und klinisch relevanten Leberschäden berichtet. Leberfunktions-tests einschließlich Bilirubin sollten vor Beginn und während der Behandlung durchgeführt werden.	DSM 2020-61; RHB vom 10.11.2020
Fingolimod: Meningoenzephalitis durch Varizella-zoster-Virus (FB) Anwendung bei Multipler Sklerose	
Die Behandlung mit Fingolimod kann ein Risiko für Varizella-zoster-Virus (VZV)-Infektionen sein. Zur Vermeidung einer primären Infektion muss vor Therapiebeginn sichergestellt sein, dass eine ausreichende Immunität gegen VZV vorliegt.	DSM 2020-64; Mitteilung der AkdÄ vom 06.11.2020

Rheumatologie	
Tofacitinib: Erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien und schwerwiegende Infektionen (RHB) Anwendung bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa	
In einer laufenden klinischen Studie wurde ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse festgestellt. Bei Patienten über 65 Jahren besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko.	DSM 2020-17; RHB vom 20.03.2020 (siehe auch DSM 2021-21; RHB vom 24.03.2021)
Urologie	
BCG-medac: Patienten-Informationskarte (RHB) Bacillus Calmette-Guérin, abgeschwächtes Mycobacterium bovis zur Behandlung von Harnblasenkarzinomen	
Um an das potenziell lebensbedrohliche Risiko einer disseminierten BCG-Infektion zu erinnern, wurde eine Patienten-Informationskarte eingeführt. Eine solche Infektion kann latent verlaufen und nach Jahren wieder aufflammen.	DSM 2020-19; RHB vom März 2020
Notfallmedizin / Anästhesie	
Anticholium®: Änderung der Zulassung (Informationsbrief) Physostigminsalicylat; Behandlung postoperativ auftretender Störungen, Antidot bei Überdosierungen	
Die intramuskuläre Anwendung ist nicht mehr zugelassen, da nach einer Änderung der Formulierung Bioverfügbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit bei intramuskulärer Anwendung beeinträchtigt sein könnten.	DSM 2020-34; Informationsbrief vom 26.05.2020
Hämatologie / Onkologie	
5-Fluorouracil (i.v.), Capecitabin, Tegafur: DPD-Testung (RHB) Behandlung verschiedener Krebserkrankungen	
Bei partiellem oder vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase(DPD)-Mangel ist das Risiko für schwere Toxizität im Zusammenhang mit intravenösem 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabin und Tegafur erhöht. Daher wird vor Behandlungsbeginn die Bestimmung des Phäno- oder Genotyps empfohlen. Bei vollständigem DPD-Mangel ist die Anwendung kontraindiziert. Bei partiellem DPD-Mangel ist eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht zu ziehen.	DSM 2020-38; RHB vom 04.06.2020 (siehe auch DSM 2020-31; DSM 2020-39; DSM 2020-15)
Prevymis®: Anwendung eines Filters erforderlich (RHB) Letermovir; Prophylaxe einer Cytomegalie-Reaktivierung/-Erkrankung bei seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation	
Die verdünnte Lösung muss über einen 0,2 µm oder 0,22 µm Polyethersulfon(PES)-Inline-Filter infundiert werden. Es sollen keine Infusionsmaterialien verwendet werden, die Polyurethan oder Diethylhexylphthalat (DEHP) enthalten.	DSM 2020-50; RHB vom 07.09.2020
Infektiologie	
Flucytosin: Anwendung bei DPD-Mangel (RHB) Antimykotikum	
Bei Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase(DPD)-Mangel ist das Risiko für schwere Toxizität im Zusammenhang mit Flucytosin erhöht. Um die antimykotische Therapie nicht zu verzögern, ist vor Behandlungsbeginn kein Test vorgeschrieben. Bei bekanntem vollständigem DPD-Mangel ist die Anwendung kontraindiziert.	DSM 2020-39 (siehe auch DSM 2020-31; DSM 2020-38; DSM 2020-15)
Pulmologie	
Pirfenidon (Esbriet®): Arzneimittelinduzierte Leberschäden (RHB) Anwendung bei idiopathischer pulmonaler Fibrose	
Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung müssen ALT, AST und Bilirubin gemessen werden. Bei einem erheblichen Anstieg der Lebertransaminasen oder bei Auftreten von Symptomen wie Müdigkeit, Anorexie, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Gelbsucht, die auf arzneimittelinduzierte Leberschäden hinweisen, soll die Dosis gemäß Fachinformation angepasst oder dauerhaft abgesetzt werden.	DSM 2020-57; RHB vom 29.10.2020
Chirurgie	
Andexanet alfa (Ondexxya®): Anwendung vor Heparinisierung vermeiden (RHB) Anwendung zur Aufhebung der Antikoagulation durch direkten FXa-Inhibitor	
Andexanet alfa führt zum Nichtansprechen auf die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin. Die Anwendung vor einer Heparinisierung, z. B. bei chirurgischem Eingriff, ist zu vermeiden.	DSM 2020-59; RHB vom November 2020 (siehe auch DSM 2020-44; RHB vom 17.06.2020)

Ophthalmologie	
Aflibercept (Eylea®-Fertigspritze): Korrekte Vorbereitung und Injektion (Swissmedic) intravitreale Behandlung verschiedener Augenerkrankungen	
Das entnehmbare Volumen der Fertigspritze soll nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Eine nicht sachgerechte Anwendung kann zu einem größeren Injektionsvolumen und kurzzeitigen Anstieg des Augeninnendrucks führen.	DSM 2020-66; Information vom 05.10.2020
Neurochirurgie	
5-Aminolävulinsäure (5-ALA): Vorgehen bei zeitlich verschobenen Operationen (RHB) Anwendung zur Visualisierung von malignem Gewebe während der Operation eines Glioms	
Es ist nicht bekannt, wie lange eine verwertbare Fluoreszenz nach dem definierten Zeitfenster anhält. Wenn sich der Operationsbeginn um mehr als 12 Stunden verzögert, sollte die Operation auf den nächsten Tag oder später verschoben werden. Vor der Narkose kann dann eine weitere Dosis eingenommen werden.	DSM 2020-69; RHB vom 01.12.2020

Tabelle 3: Informationen zur Änderung des Wortlauts in der Fachinformation

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 13. bis 16.01.2020 DSM 2020-08; Information der EMA vom 10.02.2020		
Abirateron	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Wechselwirkung mit Sulfonylharnstoffen, die zu Hypoglykämie führt
Golimumab	4.8 Nebenwirkungen	Verschlechterung von Symptomen der Dermatomyositis
PRAC-Sitzung vom 10. bis 13.02.2020 DSM 2020-16; Information der EMA vom 09.03.2020		
Nivolumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
PRAC-Sitzung vom 09. bis 12.03.2020 DSM 2020-28; Information der EMA vom 06.04.2020		
Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab, Cemiplimab, Durvalumab	4.4 Warnhinweise	Bei Verdacht auf immunvermittelte Pneumonitis sind andere Ursachen, z. B. infektiöse, auszuschließen.
Nivolumab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Paroxetin	4.8 Nebenwirkungen	Mikroskopische Kolitis
Thiazide, Thiazid-ähnliche Diuretika und Kombinationen, z. B. Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Indapamid, Xipamid, Bendroflumethiazid	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Aderhauterguss
PRAC-Sitzung vom 14. bis 17.04.2020 DSM 2020-32; Information der EMA vom 11.05.2020		
Andexanet alfa	4.4 Warnhinweise 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Fehlerhafte Testergebnisse für die Anti-Faktor-Xa-Aktivität (vgl. DSM 2020-44)
Ibuprofen, Ketoprofen sowie Kombinationen zur systemischen Anwendung	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise	Symptome zugrunde liegender Infektionen können maskiert werden, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung führen kann.
Idelalisib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Insulin (alle insulinhaltigen Arzneimittel)	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Lipodystrophie und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern (vgl. DSM 2020-53).

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 11. bis 14.05.2020 DSM 2020-46; Information der EMA vom 22.06.2020		
Baricitinib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Divertikulitis/gastrointestinale Perforation
Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Erhöhtes Risiko eines Serotonin-Syndroms bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln
Hormonersatztherapie (HRT)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Neue Informationen zum Brustkrebsrisiko (vgl. DSM 2020-33)
Mirtazapin	4.8 Nebenwirkungen	Amnesie
Mirtazapin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Schwere Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), bullöse Dermatitis, Erythema multiforme
Sertralin	4.8 Nebenwirkungen	Mikroskopische Kolitis
PRAC-Sitzung vom 08. bis 11.06.2020 DSM 2020-47; Information der EMA vom 06.07.2020		
Desogestrel	4.6 Stillzeit 5.1 Pharmazeutische Eigenschaften	Unterdrückte Laktation
Hormonersatztherapie (HRT): Tibolon	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Neue Informationen zum Brustkrebsrisiko (vgl. DSM 2020-33)
Macrogol-enthaltendes Arzneimittel zur Darmvorbereitung	4.4 Warnhinweise	Ischämische Kolitis
PRAC-Sitzung vom 06. bis 09.07.2020 DSM 2020-49; Information der EMA vom 03.08.2020		
Lisdexamfetamin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	QTc-Intervall-Verlängerung
Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab-Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab)	4.8 Nebenwirkungen	Kaposi-Sarkom
PRAC-Sitzung vom 31.08. bis 03.09.2020 DSM 2020-52; Information der EMA vom 28.09.2020		
Abirateron	4.8 Nebenwirkungen	Anaphylaktische Reaktion
Fluorchinolone für die systemische und inhalative Anwendung: Cipro-, Levo-, Moxi-, Nor-, Ofloxacin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Aortenaneurysma und Dissektion; Regurgitation/Insuffizienz einer Herzklappe (vgl. DSM 2020-56)
Interferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2a	4.8 Nebenwirkungen	Optikusneuritis
Pomalidomid	4.4 Warnhinweise	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
PRAC-Sitzung vom 28.09. bis 01.10.2020 DSM 2020-62; Information der EMA vom 26.10.2020		
Citalopram, Desvenlafaxin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Milnacipran, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin, Vortioxetin	4.4 Warnhinweise 4.6 Schwangerschaft, Stillzeit 4.8 Nebenwirkungen	Postpartale Hämorrhagie
Pembrolizumab	4.8 Nebenwirkungen	Sjögren-Syndrom

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 26. bis 29.10.2020 DSM 2020-71; Information der EMA vom 23.11.2020		
Ceftriaxon	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Enzephalopathie
Dabrafenib, Trametinib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Sarkoidose
Ibrutinib	4.4 Warnhinweise	Hepatitis E
Lamotrigin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Lichtempfindlichkeit

Tabelle 4: Informationen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2

Bedarfsgerechte Verordnung von Arzneimitteln (BMG)	
Die Arzneimittelverordnung, insbesondere bei chronisch Kranken, sollte wie gewohnt fortgeführt werden, z. B. N3-Packung. Auf zusätzliche Privatrezepte sollte möglichst verzichtet werden. Dadurch sollen Versorgungsengpässe während der COVID-19-Pandemie vermieden werden.	DSM 2020-20
Paracetamol: Mengenbeschränkte Abgabe (AMK)	
Um Versorgungsengpässe bei Paracetamol-haltigen Arzneimitteln im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie zu vermeiden, sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel nur verordnet bzw. abgegeben werden, wenn keine Alternativen infrage kommen.	DSM 2020-22; AMK-Nachricht 20/14 vom 31.03.2020
Hydroxychloroquin: Sicherstellung der Versorgung chronisch Kranker (BfArM) zugelassen bei rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis systemischem Lupus erythematodes; Malariaprophylaxe/-therapie	
Hydroxychloroquin-haltige Arzneimittel sollen unter Angabe einer zugelassenen Indikation verordnet werden. Die Anwendung außerhalb der Zulassung bei COVID-19 sollte nur im Rahmen von klinischen Prüfungen oder als individueller Heilversuch bei stationär behandelten Patienten erfolgen.	DSM 2020-24; Information des BfArM vom 03.04.2020 (siehe auch DSM 2020-43)
Zentral beschaffte Arzneimittel zur (Off-Label-) Behandlung von COVID-19 (AMK)	
Die Bundesregierung hat eine zentrale Beschaffung für (Hydroxy-)Chloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Favipiravir und Camostat eingeleitet, die seinerzeit off-label zur Behandlung von COVID-19 angewendet wurden.	DSM 2020-25; AMK-Nachricht 20/15 vom 01.04.2020
Hydroxychloroquin: Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Behandlung von COVID-19 (BfArM) zugelassen bei rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis systemischem Lupus erythematodes; Malariaprophylaxe/-therapie	
Hydroxychloroquin kann kardiale Nebenwirkungen verursachen. Das Risiko kann bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit ähnlicher Wirkung auf das Herz erhöht sein. Bei COVID-19 sollte Hydroxychloroquin vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien angewendet werden.	DSM 2020-29; Information des BfArM vom 29.04.2020 (siehe auch DSM 2020-43)
BCG-Präparate: Warnung vor Off-Label-Use (PEI) BCG medac, OncoTICE; zugelassen zur Behandlung von Harnblasenkarzinomen	
BCG-Produkte sind nicht zur Vorbeugung oder Behandlung von COVID-19 zugelassen. Gegenüber Impfstoffen enthalten sie eine höhere Konzentration an immunstimulierenden Substanzen. Die fehlerhafte Anwendung dieser Präparate als Impfstoffe kann ein Risiko für Patienten darstellen.	DSM 2020-35; Information des PEI vom 26.05.2020
Propofol in 100 ml-Durchstechflaschen (BfArM) Anästhetikum	
Um die Verfügbarkeit von Propofol zu verbessern, darf der Inhalt der 100 ml-Durchstechflasche unmittelbar nach Anbruch in zwei 50 ml-Pumpenspritzen aufgezogen werden. Die Hygienevorgaben müssen berücksichtigt werden.	DSM 2020-42; Information des BfArM
Hydroxychloroquin-Arm in Solidarity-Studie gestoppt zugelassen bei rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, systemischem Lupus erythematodes; Malariaprophylaxe/-therapie	
Die WHO hat den Hydroxychloroquin-Arm der Solidarity-Studie gestoppt. Vorliegende Daten zeigen, dass Hydroxychloroquin im Vergleich zur Standardbehandlung die Mortalität von hospitalisierten COVID-19-Patienten nicht senkt.	DSM 2020-43; (siehe auch DSM 2020-36; DSM 2020-41)

Tabelle 5: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff	Problem	Grundlage der Information	Links
Ingenolmebutat (Picato®)	Ruhen der Zulassung aufgrund des Risikos von malignen Hautveränderungen	RHB	DSM 2020-04; RHB vom 27.01.2020 (siehe auch DSM 2020-02)
Anidulafungin (Ecalta®)	Infusionslösung darf nicht eingefroren werden	RHB	DSM 2020-07; RHB vom 28.01.2020
Mifamurtid (Mepact®)	Möglichkeit eines Filterlecks bzw. einer Fehlfunktion	RHB	DSM 2020-11; RHB vom 27.02.2020
Arsentrioxid (Trisenox®)	Einführung der Konzentration 2 mg/ml; Gefahr von Verwechslungen	RHB	DSM 2020-21; RHB vom 31.03.2020
Pneumovax® 23	Pneumokokken-Impfstoff aus Japan eingeführt	PEI	DSM 2020-23; Information des PEI vom 01.04.2020
Shingrix®	Aufruf zu Teilnahme an Studie des PEI	PEI	DSM 2020-27; Information des PEI
Thiotepa (Tepadina®)	Risiko mangelhafter Durchstechflaschen	RHB	DSM 2020-40; RHB vom 01.06.2020
Innohep® Fertigspritzen (Tinzaparin-Natrium)	Neue Bezeichnung	AMK	DSM 2020-54; AMK-Nachricht vom 14.10.2020
Kybella® (Deoxycholsäure)	Nekrose an der Injektionsstelle	RHB	DSM 2020-55; RHB vom 16.01.2019
Vaxigrip Tetra 2020/2021	Impfstoff in französischer Aufmachung eingeführt	PEI	DSM 2020-58; Information des PEI vom 05.11.2020
Grippeimpfstoffe	Umfrage zur Verfügbarkeit	PEI	DSM 2020-70
Zerbaxa® (Ceftolozan/Tazobactam)	Chargenrückruf	RHB	DSM 2020-73; RHB vom 23.12.2020

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

Abkürzungsverzeichnis:

AMK – Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
 AVP – Arzneiverordnung in der Praxis
 BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 BMG – Bundesministerium für Gesundheit
 DSM – Drug Safety Mail
 EMA – European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
 FB – Fallbericht
 MHRA – Medicines and Healthcare Regulatory Agency (Britische Arzneimittelbehörde)
 PEI – Paul-Ehrlich-Institut
 PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz)
 RHB – Rote-Hand-Brief
 STIKO – Ständige Impfkommission
 WHO – Weltgesundheitsorganisation

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

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

Dipl.-Pharm. Birgit Vogt, MSc, Berlin

Dieser Artikel wurde am 13. April 2021 vorab online veröffentlicht.

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

Nebenwirkungen aktuell

Panikattacke mit Todesangst nach Beginn der peroralen Isotretinoin-Therapie

Der Fall	Berichtet wird über Panikattacken mit Todesangst, Tachykardie und Hyperventilation nach Beginn der peroralen Therapie der Akne eines männlichen Jugendlichen mit einem Isotretinoin-haltigen Arzneimittel. Die Panikattacken wurden jeweils wenige Stunden nach Einnahme des Medikaments beobachtet. Es erfolgte die stationäre Aufnahme ins Krankenhaus.
Bewertung	Das Auftreten psychiatrischer Erkrankungen, z. B. Depression, Angst und Verhaltensauffälligkeiten, unter der Therapie mit Isotretinoin-haltigen Arzneimitteln ist bekannt und tritt gemäß den Angaben in der Fachinformation selten auf. Das bedeutet, es kann bis zu einem von 1000 Patienten betreffen. In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurden Fälle von arzneimittelinduzierten Panikattacken, die in der französischen Pharmakovigilanz-Datenbank dokumentiert sind, analysiert. Im untersuchten Zeitraum zwischen 1985 und 2014 waren von 163 berichteten Fällen 5,2 % mit der Gabe von Isotretinoin assoziiert (1). Weitere Fallberichte über Panikattacken oder Tachykardien unter Isotretinoin-Gabe sind publiziert (2-4).
Fazit	Neben der umfassenden Aufklärung über die teratogenen Eigenschaften Isotretinoin-haltiger Arzneimittel sollten die meist jugendlichen Patienten und ggf. ihre Betreuungspersonen bzw. nahe Mitmenschen im Umfeld auch über mögliche psychiatrische Nebenwirkungen der Therapie informiert werden. Gleichmaßen sollten Hausärzte über die i. d. R. von Dermatologen verordnete Arzneimitteltherapie mit Isotretinoin in Kenntnis gesetzt werden. Treten psychiatrische Symptome wie Depression, Angst oder Panikattacken auf, ist der mögliche Zusammenhang mit der Isotretinoin-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Literatur

- 1 Abadie D, Essilini A, Fulda V et al.: Drug-induced panic attacks: Analysis of cases registered in the French pharmacovigilance database. J Psychiatr Res 2017; 90: 60-66.
- 2 Alcalá Partera JA: [Depression and panic attack in acne treated with isotretinoin]. Semergen 2012; 38: 188-191.
- 3 Dresden G: Atrial tachycardia associated with isotretinoin use. Arch Dermatol 2007; 143: 1084-1085.
- 4 Hasdemir C, Sagcan A, Sekuri C et al.: Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) associated atrial tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28: 348-349.

Cholelithiasis im Zusammenhang mit Ceftriaxon

Der Fall	Ein 13-jähriger Junge wurde wegen einer Lyme-Arthritis mit Ceftriaxon 2 g/d intravenös behandelt. Nach vier Tagen wurden – in einer vermutlich routinemäßig durchgeführten – Abdomensonographie kleine Konkrementen in der Gallenblase und geringer Sludge festgestellt. Die antibiotische Therapie wurde zunächst auf Cefotaxim intravenös und später auf Doxycyclin oral umgestellt. Die Beschwerden besserten sich im Verlauf, der Junge konnte entlassen und ambulant weiter betreut werden.
Bewertung	In der Fachinformation von Ceftriaxon sind Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen beschrieben, die im Ultraschall irrtümlicherweise als Gallensteine gedeutet werden können. Diese treten insbesondere bei Dosen ab 1 g/d auf, sind selten von Symptomen begleitet und sind nach Absetzen in der Regel reversibel. Bei Kindern und Jugendlichen ist besondere Vorsicht geboten.
Fazit	Insgesondere bei Kindern und Jugendlichen sollten mögliche Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Gallenblase bedacht werden. In der Fachinformation wird bei Auftreten von Symptomen eine konservative, nicht-chirurgische Behandlung empfohlen. Nach individueller Risikoabschätzung sollte das Absetzen von Ceftriaxon in Erwägung gezogen werden. Gute Alternativen sind vorhanden.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“: Meningoenzephalitis durch Varizella-zoster-Virus im Zusammenhang mit Fingolimod

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2020; 117: A 2197-2198

Die Multiple Sklerose (MS) ist gekennzeichnet durch Entzündung, Demyelinisierung und neuro-axonale Degeneration im zentralen Nervensystem (ZNS). Bei regional sehr unterschiedlicher Häufigkeit wird die Zahl der Erkrankten in Deutschland auf über 220.000 geschätzt (1). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, Frauen sind häufiger betroffen als Männer (1–3). Die meisten Patienten (85–90 %) weisen zu Beginn einen schubförmig-remittierenden Verlauf auf. Unbehandelt geht der Verlauf bei mehr als der Hälfte der Patienten nach vielen Jahren in einen sekundär progredienten Verlauf über. Bei 10–15 % der Betroffenen ist der Verlauf primär progressiv (3). Zur Behandlung der schubförmigen MS werden unter anderem Interferon beta und Glatirameracetat sowie in jüngerer Zeit auch zahlreiche weitere Immuntherapeutika verwendet (3–5). Fingolimod ist seit 2011 zugelassen zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie bei hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS (6). Somit wird es meist als Sekundärtherapie bzw. Eskalationsbehandlung angewendet. Nur z. B. bei primär hochaktivem Verlauf wird es bereits bei Krankheitsbeginn angewendet (4). Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator und entfaltet seine Wirkung durch den aktiven Metaboliten Fingolimod-Phosphat. Als funktioneller Antagonist am S1P-Rezeptor der Lymphozyten blockiert es die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dies führt zu einer Abnahme zirkulierender Lymphozyten. Das Eindringen autoreaktiver Lymphozyten in das zentrale Nervensystem wird reduziert und somit entzündliche Reaktionen im ZNS und die Zerstörung von Nervengewebe vermindert (5–9).

Der AkdÄ wurde der Fall einer 45-jährigen Patientin berichtet, die seit über 20 Jahren an einer schubförmigen Multiplen Sklerose erkrankt war. Sie war viele Jahre lang mit Interferon beta-1b behandelt worden, seit fünf Jahren wurde sie mit Fingolimod behandelt. Vor Therapiebeginn mit Fingolimod war eine Varizella-Zoster-Virus-Serologie erfolgt, welche eine in der Kindheit durchgemachte Windpockenerkrankung bestätigte (VZV IgM negativ; IgG 1950 MU/l). Der letzte MS-Schub war zwei Jahre vor dem aktuellen Ereignis aufgetreten.

Eine Woche vor der aktuellen Aufnahme verschlechterte sich ihr Allgemeinzustand mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Ferner bestand eine Sensibilitätsstörung des rechten Beines. Unter dem Verdacht eines MS-Schubs erfolgte zunächst eine hochdosierte Stoß-Therapie mit intravenösen Kortikosteroiden, welche keine Besserung brachte. Seit dem Vortag der Aufnahme bestanden zudem Verlangsamung, Desorientiertheit und leichte Dysarthrie. Eine kraniale MRT zeigte neben den bekannten MS-Herden meningoenzephalitische Veränderungen. In der Lumbalpunktion war die Zellzahl mit 73/µl erhöht (lympho-monozytäres Zellbild) und es bestand eine Schrankenstörung. In der PCR

Literatur

- Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J: Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_1.pdf (letzter Zugriff: 16. September 2020). Bericht Nr. 17/09, 7. Dezember 2017.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA: Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169-180.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
- Paul F, Ruprecht K: [Current immunotherapy of multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 2015; 86: 1031-1042; quiz 1043-1034.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Immuntherapeutika. Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remittierende MS, RRMS). *Dtsch Ärztebl* 2016; 113: Beilage „Wirkstoff aktuell“ 1/2016.
- Novartis Pharma GmbH: Fachinformation „Gilenya® 0,25 mg / 0,5 mg Hartkapseln“. Stand: Dezember 2019.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al.: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-415.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al.: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D et al.: Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remittent multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545-556.

wurde Varizella-Zoster-Virus-DNA (4 Mio. VZV-Kopien/ml Liquor) nachgewiesen. Weitere Erreger (EBV, CMV, HSV, HHV 6, Enteroviren, JC-Virus, Kryptokokken, Mykobakterien) waren nicht nachweisbar. Es wurde die Diagnose einer VZV-Meningoenzephalitis gestellt. Trotz Behandlung mit Aciclovir bis 15 mg/kg KG und Gabe intravenöser Immunglobuline entwickelte sie im Verlauf eine Hemiparese und Dysarthrie. Dies wurde durch eine Einblutung, am ehesten auf dem Boden eines ischämischen Schlaganfalles bei vaskulitischem Verlauf, gewertet. Daraufhin wurde zusätzlich Prednisolon oral verabreicht. Bei Entlassung in eine Rehabilitationseinrichtung hatte sich die Hemiparese leicht gebessert. Die enzephalitischen Veränderungen im MRT sowie die Viruskopienzahl im Liquor waren rückläufig.

VZV zählt zur Gruppe der alpha-Herpes-Viren und ist weltweit verbreitet. Die Primärinfektion erfolgt in der Regel durch Tröpfcheninfektion in der Kindheit oder Jugend. Nach Replikation im oberen Respirationstrakt gelangt das Virus durch infizierte T-Lymphozyten in die Haut, wo es den typischen vesikulären Hautausschlag verursacht („Windpocken“). VZV kann lebenslang in sensorischen Ganglien von Hirnnerven, in Hinterwurzeln des Rückenmarks sowie im enterischen Nervensystem persistieren. Die Latenz wird vor allem durch VZV-spezifische T-Lymphozyten kontrolliert, welche während der Primärinfektion induziert werden. Ab dem mittleren Lebensalter nimmt die T-Zell-vermittelte Immunität ab und das Risiko einer VZV-Reaktivierung steigt. Diese äußert sich typischerweise als Herpes zoster („Gürtelrose“). Andere Manifestationen wie Enzephalitis sind möglich (10–12).

Indem die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten durch Fingolimod gehemmt wird, kommt es zu einer Abnahme der zirkulierenden Lymphozyten, welche ihre Funktion behalten. Die relative Lymphopenie scheint jedoch ein Risiko für Herpesvirus-Infektionen zu sein (6;7;13;14). Gemäß Fachinformation soll bei Behandlung mit Fingolimod regelmäßig ein Differenzialblutbild bestimmt werden. Wenn die Lymphozytenzahl unter 200/µl absinkt, soll Fingolimod pausiert werden (6).

Herpesvirus-Infektionen diverser Schweregrade sind mehrfach in den Zulassungsstudien zu Fingolimod beschrieben worden (7;9). In der TRANSFORMS-Studie traten zwei Fälle von tödlichen Herpesvirus-Infektionen auf: Ein Fall einer disseminierten primären VZV-Infektion und ein Fall von Herpes-simplex-Enzephalitis (7). Kasuistisch wird über Fälle von VZV-Enzephalitis berichtet (15;16). Auf dem Boden einer VZV-assoziierten Vaskulitis wurden auch Hirninfarkte beschrieben (14–16). Teilweise hatten die Patienten kurz zuvor hochdosierte Kortikosteroide erhalten (7;14;16). In einer gepoolten Analyse von Daten aus kontrollierten Phase-II- und Phase-III-Studien sowie der unkontrollierten Extensionsphase von Studien wurde eine höhere VZV-Inzidenz unter Fingolimod im Vergleich zu Placebo berechnet (11 vs. 6 pro 1000 Patientenjahre). Auch gegenüber anderen Disease Modifying Treatments (DMT) wurden mehr Fälle von Herpes zoster berichtet (10).

Vor Beginn einer Behandlung mit Fingolimod sollte bei Patienten ohne ärztlich bestätigte Windpockeninfektion oder ohne vollständige Impfung ein Antikörpertest auf VZV durchgeführt werden. Bei negativem Testergebnis sollte vor Therapiebeginn eine VZV-Impfung erfolgen (6;17). Seit Mitte 2018 ist in Deutschland ein Totimpfstoff zur Prävention von Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie verfügbar (Shingrix®) (18). Gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) wird dieser als Stan-

10 Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L et al.: Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015; 72: 31-39.

11 Kennedy PGE, Gershon AA: Clinical features of varicella-zoster virus infection. *Viruses* 2018; 10: 609.

12 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Fallberichte von Herpes zoster bzw. Zoster-artigen Hautläsionen nach Shingrix®-Impfung. *Dtsch Arztlbl* 2020; 117: A 1356-1357.

13 Francis G, Kappos L, O'Connor P et al.: Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014; 20: 471-480.

14 Muccilli A, Nehme A, Labrie M et al.: Varicella-zoster virus vasculopathy in a multiple sclerosis patient on fingolimod. *J Neurol Sci* 2019; 403: 119-121.

15 Ratchford JN, Costello K, Reich DS, Calabresi PA: Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod. *Neurology* 2012; 79: 2002-2004.

16 Issa NP, Hentati A: VZV encephalitis that developed in an immunized patient during fingolimod therapy. *Neurology* 2015; 84: 99-100.

17 Winkelmann A, Lobermann M, Zettl UK: [Indications for varicella zoster and herpes zoster vaccination in multiple sclerosis: current situation]. *Nervenarzt* 2019; 90: 1254-1260.

18 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Shingrix“. Stand: August 2020.

dardimpfung für Personen ab 60 Jahren empfohlen. Bei Menschen ab 50 Jahren wird die Impfung empfohlen, wenn ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herpes zoster oder postherpetischer Neuralgie besteht, z. B. bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen oder Immunsuppression (19). Bislang nicht geklärt ist, ob unter 50-jährige Patienten mit MS und immunsuppressiver Therapie mit dem Totimpfstoff gegen Herpes zoster geimpft werden sollten (17). Allerdings scheint eine Herpes-zoster-Impfung nicht in allen Fällen vor VZV-Komplikationen zu schützen: Eine 66-jährige Patientin hat trotz Impfung mit dem attenuierten Lebendimpfstoff Zostavax® eine VZV-Enzephalitis sowie im Verlauf Hirninfarkte bei Vaskulitis entwickelt (16). Die AkdÄ wies kürzlich auf Fallberichte von Herpes zoster bzw. zosterartigen Hautveränderungen im Zusammenhang mit der Shingrix®-Impfung hin. Es ist bislang nicht geklärt, ob es sich hierbei um eine Nebenwirkung der Impfung handelt und ob ggf. bestimmte Vorerkrankungen das Risiko für derartige Reaktionen erhöhen (12).

¹⁹ Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI): Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut – 2019/2020. Epidemiol Bull 2019; Nr. 34: 313-364.

Zusammenfassung und Fazit

Der dargestellte Fall und Berichte in der Literatur zeigen, dass die Behandlung mit Fingolimod ein Risiko für VZV-Infektionen sein kann. Zur Vermeidung einer primären Infektion muss vor Therapiebeginn sichergestellt sein, dass eine ausreichende Immunität gegen VZV vorliegt. Da hochdosierte Kortikosteroide als Risikofaktor für eine VZV-Reaktivierung gelten, sollte die Anwendung zur Schubbehandlung bei gleichzeitiger Fingolimod-Behandlung möglichst auf drei bis fünf Tage begrenzt sein. Zwar ist eine generelle antivirale Prophylaxe nicht erforderlich. Bei Patienten, die länger oder wiederholt hochdosierte Kortikosteroide erhalten, kann eine solche jedoch erwogen werden (10).

Behandler sollten sich des Risikos schwerer VZV-Infektionen im Zusammenhang mit Fingolimod bewusst sein. Bei entsprechenden Hautveränderungen sollte unverzüglich eine antivirale Behandlung begonnen werden (14;15). Schwere VZV-Infektionen können jedoch auch ohne begleitende Hauterscheinungen auftreten (14;16). Da eine Kortisonstoßbehandlung den Verlauf einer etwaigen VZV-Infektion verschlimmern könnte, sollten bei neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen bei Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden, neben einem MS-Schub auch VZV-assoziierte Komplikationen differenzialdiagnostisch erwogen werden und nach entsprechender Diagnostik ggf. eine antivirale Behandlung eingeleitet werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

Finanzierung von gesundheitlicher Selbsthilfe durch pharmazeutische Unternehmer

Gesundheitsbezogene Selbsthilfegruppen unterstützen Betroffene und deren Angehörige. Mit den Selbsthilfeorganisationen als ihren überregionalen Zusammenschlüssen informieren sie die betroffene Öffentlichkeit über die jeweilige Krankheit und vertreten die Anliegen der Betroffenen gegenüber Fachleuten und Politik (1). Einfluss auf die medizinische Versorgung nehmen sie z. B. über die Mitarbeit an Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). An der Ausgestaltung der Versorgung wirkt die Patientenvertretung nach § 140f SGB V insbesondere im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit. Für einige Selbsthilfegruppen ist das Sponsoring durch pharmazeutische Unternehmer (pU) oder Hersteller von Medizinprodukten (HvM) eine zusätzliche Finanzierungsquelle neben Mitgliedsbeiträgen und Fördermitteln von der öffentlichen Hand, den Krankenkassen und Rentenversicherungsträgern (2). Die Finanzierung von Selbsthilfegruppen durch pU oder HvM wird seit vielen Jahren kritisiert und die freiwilligen Regeln zur Zusammenarbeit mit der Industrie werden als unzureichend beanstandet (1) (vgl. (3-6)). Erstmals wurden nun in einer systematischen Übersichtsarbeit Untersuchungen zur Finanzierung von Selbsthilfegruppen durch die Industrie zusammengestellt und ausgewertet (7).

In die Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden Studien zur Prävalenz der Finanzierung von Selbsthilfegruppen durch pU oder HvM, zur Transparenz hinsichtlich der Verbindungen und zu den Auswirkungen der Finanzierung auf die Positionen der Selbsthilfegruppen. Die Autoren fanden dazu insgesamt 26 Studien vornehmlich aus den USA und Europa. Die Qualität der Studien wurde als sehr schlecht bis höchstens mäßig bewertet. 15 Studien untersuchten die Prävalenz der Finanzierung durch Unternehmen, die zwischen 20 % (12/61) und 83 % (84/104) lag. Ungefähr ein Drittel der Selbsthilfegruppen, die Unterstützung durch die Industrie erhielten, informierten darüber auf ihrer Homepage (175/642, 27 %). Schätzungen zur Häufigkeit von transparenten Regeln zum Umgang mit Finanzierungen durch die Industrie in 10 Untersuchungen reichten von 2 % (2/125) bis 64 % (175/274). 6 der 10 Untersuchungen fanden bei weniger als 10 % der Gruppen transparente Regeln. 4 Studien untersuchten den Einfluss der Finanzierung auf die Position der Selbsthilfegruppe zu verschiedenen, kontroversen Themen. Diese Untersuchungen zeigten, dass Gruppen, die von der Industrie gesponsert werden, dazu neigen, eine für den Sponsor günstige Position einzunehmen, obwohl sie den Interessen der Patienten widerspricht. Auch diese Ergebnisse müssen aber wegen der niedrigen Qualität der Studien vorsichtig interpretiert werden. Dass Sponsoring zu Ergebnissen führt, die für den Sponsor günstig sind, wurde auch für andere Bereiche im Gesundheitswesen gezeigt, beispielsweise für klinische Studien zu Arzneimitteln oder Medizinprodukten (8).

Fazit

Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass ein erheblicher Anteil von gesundheitsbezogenen Selbsthilfegruppen finanzielle Zuwendungen von pU und HvM annimmt, aber häufig nicht über Regeln zum Umgang mit dem Sponsoring durch Unternehmen verfügt. Die Transparenz hinsichtlich der Finanzierung ist unzureichend. Von Unternehmen finan-

Schott, G.

Klemperer, D.

Lieb, K.

Literatur

- 1 Helms U: Gesundheitsbezogene Selbsthilfe – Beteiligung, Interessenkonflikte und Transparenz. In: Lieb K, Klemperer D, Kölbl R, Ludwig W-D (Hrsg.): Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen. 1. Aufl.; Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2018; 123-128.
- 2 Helms U, Klemperer D: Gesundheitsbezogene Selbsthilfe. Interessenkonflikte durch Pharma-Sponsoring. Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt 2015; Folge 1: 173-179.
- 3 Keller M: Geben und einnehmen. Die Zeit, Heft 21 vom 19. Mai 2005.
- 4 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu dem Antrag des Vereins „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ auf Anerkennung der Wettbewerbsregeln (FSA-Kodex Patientenorganisationen): <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20080828.pdf>. Berlin, 28. August 2008.
- 5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu dem Antrag des Vereins „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ auf Anerkennung der zwischenzeitlich geänderten Wettbewerbsregeln (FSA-Kodex Patientenorganisationen): <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20120414.pdf>. Berlin, 13. April 2012.
- 6 Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Antrag des Vereins „Pro Generika e. V.“ auf Anerkennung des geänderten Pro-Generika-Verhaltenskodex der generischen Industrie für die Zusammenarbeit mit dem Gesundheitswesen in Deutschland („Pro Generika-Verhaltenskodex“): <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20160708.pdf>. Berlin, 8. Juli 2016.
- 7 Fabbri A, Parker L, Colombo C et al.: Industry funding of patient and health consumer organisations: systematic review with meta-analysis. BMJ 2020; 368: 16925.
- 8 Lundh A, Lexchin J, Mintzes B et al.: Industry sponsorship and research outcome: systematic review with meta-analysis. Intensive Care Med 2018; 44: 1603-1612.

zierte Selbsthilfegruppen neigen dazu, eine für den Sponsor günstige und für die Betroffenen ungünstige Position zu vertreten. Selbsthilfegruppen und Selbsthilfeorganisationen spielen eine wichtige Rolle bei der Interessenvertretung von Patienten, der Aufklärung der Öffentlichkeit und bei Entscheidungen über die medizinische Versorgung. Um glaubwürdig agieren zu können, sollte die gesundheitliche Selbsthilfe Interessenkonflikte vermeiden und ihre Kritikfähigkeit gegenüber der Industrie nicht durch Zuwendungen beeinflussen lassen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Gisela Schott, MPH, Berlin
Gisela.Schott@akdae.de

Prof. Dr. med. David Klemperer, Regensburg

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

Dieser Artikel wurde am 12. Januar 2021 vorab online veröffentlicht.

Digitaler DGN-Kongress 2020: Industriesymposien als Auslaufmodell?

Der DGN-Kongress 2020 wird wohl als Erfolgsgeschichte in Erinnerung bleiben: Mitten in der Coronakrise innerhalb weniger Monate aus der Erde gestampft, einige hundert Veranstaltungen, viele tausend Teilnehmer, interaktive Formate und Webcasts, die man sich ein ganzes weiteres Jahr ansehen kann. Dazu die Erfahrung der digitalen Autonomie, die es erlaubt, alle Angebote zur passenden Zeit und an jedem Ort zu nutzen. Und auch kein umständliches An- und Abreisen, kein ökologischer Fußabdruck. Schon hat die DGN-Führung angekündigt, die Errungenschaften des digitalen Kongresses beizubehalten und zumindest ein hybrides Format aus Präsenzveranstaltungen und webbasierten Angeboten zu entwickeln.

Auch in diesem Jahr hatte die Pharmaindustrie die Gelegenheit, auf dem DGN-Kongress eigene Veranstaltungen anzubieten. Damit nahm die DGN bis zu 57.500 Euro pro Veranstaltung ein, insgesamt über eine Million Euro. Welcher eigene Aufwand und welche Kosten diese hohen Einnahmen rechtfertigen, bleibt unklar.

NeurologyFirst kritisiert seit Jahren die Industriesymposien, die in erster Linie der Produktwerbung dienen und die die Regeln der wissenschaftlichen Kommunikation immer wieder verletzen (1). Daran hat sich auch in der digitalen Variante nichts geändert. Zu Krankheiten, bei denen die pharmazeutischen Unternehmer besonders hohe Gewinne erzielen, finden die Kongressteilnehmer weit mehr industrielle als wissenschaftliche Veranstaltungen im Programm. Die „Überlegenheit“ der neuen und teuren Arzneimittel kommt in den Industriesymposien oft nur kasuistisch oder in Gestalt von selektierten Daten minderer Güte daher. So wird etwa ein CGRP-Antagonist mit den Ergebnissen einer aktuellen unkontrollierten „Real World“-Studie gepriesen: Über 70 % der Patienten hätten profitiert. Dagegen zeigen die methodisch hochwertigen kontrollierten Zulassungsstudien, dass sich nach Abzug der Placeborate nur etwa 20 % der Patienten relevant verbessern.

Interessant ist das neue Nutzerverhalten, ablesbar an den Aufrufen der einzelnen Vorträge: Während herkömmliche Industrieveranstaltungen meist 500 bis über 1000 Teilnehmer von Anfang bis Ende binden konnten, werden diese Größenordnungen nun allenfalls beim Eröffnungsvortrag erreicht, um bei jedem weiteren Vortrag abzubrockeln, oft auf unter 100 Teilnehmer. Die digitale Mobilität macht die Zuhörer offensichtlich volatiler, der soziale Rahmen der Präsenzveranstaltung entfällt. Da die pharmagesponserten Kongressreisen entfallen, fühlt sich auch keiner mehr verpflichtet, die Veranstaltung seines Sponsors zu besuchen. Die Firmen werden sich überlegen, ob sich diese Formate noch lohnen. Längst können sie Ärztinnen und Ärzte direkter im Netz ansprechen und bei der Stange halten, beispielsweise durch honorierte Onlinebefragungen oder produktorientierte CME-Fortbildungen, die natürlich ebenso einseitig informieren.

Umgekehrt ist die DGN inzwischen auf die Querfinanzierung des Kongresses durch die Industrie viel weniger angewiesen, da die Kosten für einen digitalen Kongress weit unter denen einer Präsenzveranstaltung liegen. Auf bisherige komfortable Kongressüberschüsse aus den Industriesymposien müsste man natürlich verzichten. Die gesunkenen Kosten führten schon in diesem Jahr zu schlanken Teilnehmergebühren von 90 Euro für DGN-Mitglieder, die zudem von der Steuer absetzbar sind. Was läge für die DGN näher, als nun

Lempert, T.

Literatur

- 1 Lempert T, Janzen RWC, Diehl R: Warum die Deutsche Gesellschaft für Neurologie einen industrieunabhängigen Kongress braucht. *Akt Neurol* 2018; 45: 429-433.

CGRP-Antagonisten: Wirkstoffe, die Wirkung des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) hemmen. Dazu gehören u. a. die monoklonalen Antikörper Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab, die zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen eingesetzt werden. Informationen dazu finden Sie unter:

Erenumab:
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/201808-Aimovig.pdf>

Fremanezumab:
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/201904-Ajovy.pdf>

Galcanezumab:
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/201902-Emgality.pdf>

selbst die Initiative zu ergreifen und sich von den kommerziell motivierten Industriesymposien zu trennen, die anfällig für verzerrte Informationen sind. Die wissenschaftliche Reputation unserer Fachgesellschaft würde von einem Verzicht auf Industriesymposien sicherlich profitieren.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Berlin
Thomas.Lempert@schlosspark-klinik.de

Dieser Beitrag ist am 18.11.2020 auf NeurologyFirst erschienen:

<http://www.neurologyfirst.de/digitaler-dgn-kongress-2020-industriesymposien-als-auslaufmodell/>

Dieser Artikel wurde am 13. Januar 2021 vorab online veröffentlicht.

Leitfaden „Biosimilars“ – aktualisierte Auflage erschienen

In der 2., überarbeiteten Auflage des Leitfadens „Biosimilars“ haben Experten der AkdÄ den aktuellen Erkenntnisstand analysiert und geben Empfehlungen zum Einsatz von Biosimilars im Praxisalltag. Umfassende Informationen zu Biosimilars sollen die evidenzbasierte, zweckmäßige Therapieentscheidung der Ärzte unterstützen – selbstverständlich unabhängig von den Interessen pharmazeutischer Unternehmer!

Biosimilars sind seit über 13 Jahren in der EU verfügbar und haben sich in dieser Zeit als vergleichbare therapeutische Alternativen etabliert. Das größere Wissen und bessere Verständnis über diese Arzneimittel haben in den letzten Jahren zu einer höheren Akzeptanz bei Ärzten und Patienten geführt. Die Verordnung von Biosimilars ist parallel dazu mit jedem Jahr gewachsen.

Das Spektrum der zugelassenen Biosimilars ist seit der 1. Auflage des Leitfadens stetig gewachsen. Inzwischen sind bereits 52 Biosimilars zu 16 verschiedenen Wirkstoffen in Deutschland verfügbar, darunter auch monoklonale Antikörper zum Einsatz bei onkologischen Erkrankungen. Daher wurde der Leitfaden um einige Informationen zu Biosimilars in der Onkologie erweitert.

Im Leitfaden werden die Unterschiede zwischen biologischen und chemischen Arzneimitteln dargestellt und sowohl wichtige Aspekte der Zulassung von Biosimilars und der Pharmakovigilanz als auch die Austauschbarkeit von Referenzarzneimitteln und Biosimilars besprochen. Mit der Anzahl verfügbarer Biosimilars ist auch die Anzahl der Switch-Studien kontinuierlich gewachsen. Das Kapitel zu den Erfahrungen mit der Umstellung von Patienten auf Biosimilars (Switch, Substitution) wurde daher aktualisiert und erweitert. Die zahlreichen Switch-Studien – mittlerweile auch Studien zum mehrfachen Switch zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilars – wurden in einem umfangreichen Online-Supplement zusammengefasst.

Ein neuer, wichtiger Aspekt der Behandlung mit Biosimilars, über den inzwischen häufiger berichtet wird, betrifft die Nocebo-Effekte, die bei der Umstellung von Patienten von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar auftreten können. Nocebo-Effekte sind im Hinblick auf die automatische Sub-

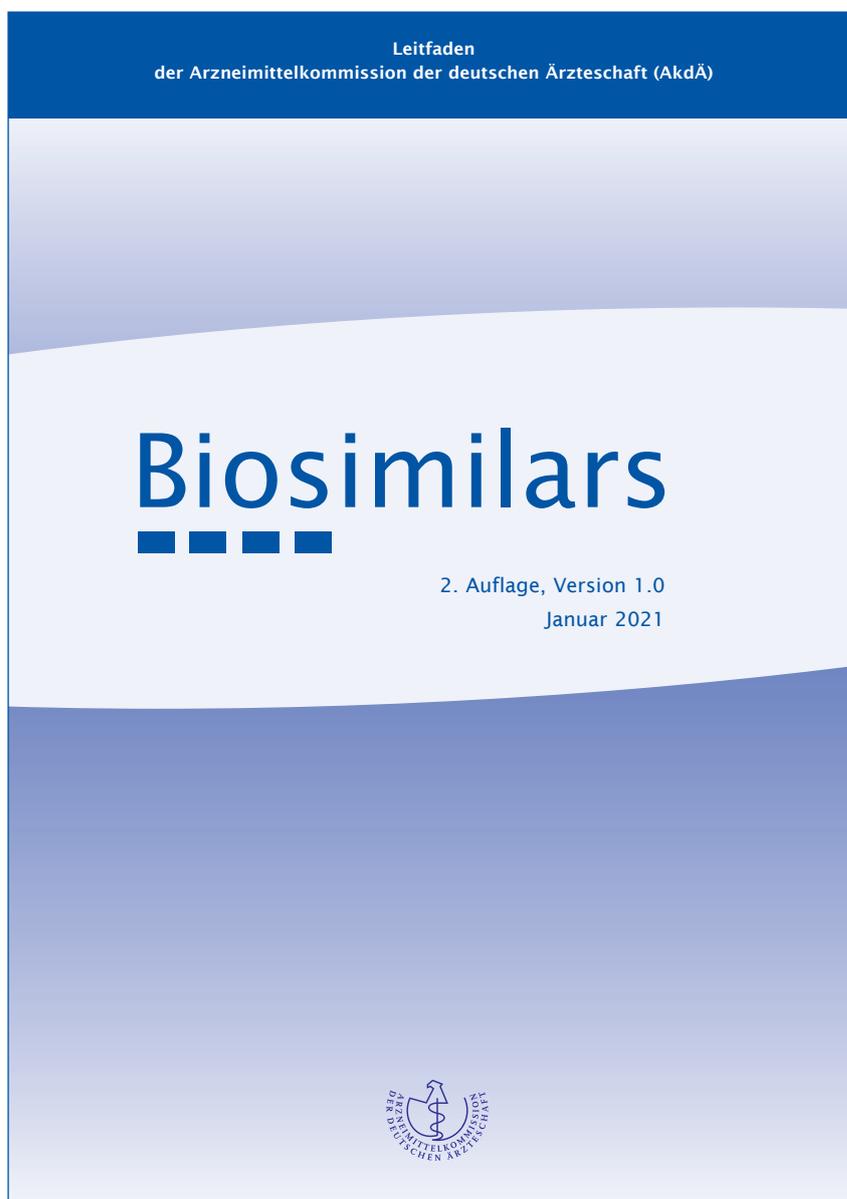


Abbildung 1: Leitfaden Biosimilars, 2. Auflage, Januar 2021

stitution für Biosimilars, die der Gesetzgeber ab dem Jahr 2022 vorgesehen hat, besonders relevant, sodass in der Neuauflage des Leitfadens Wege und Strategien aufgezeigt werden, wie man Nocebo-Effekten vorbeugen kann.

Ergänzt werden die Ausführungen durch eine Übersicht aller in Deutschland verfügbaren Biosimilars, deren Verordnung eine Möglichkeit bietet, Einsparungen zu erzielen und einen breiteren Zugang zu medikamentösen Therapien mit Biologika zu ermöglichen, ohne die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie zu gefährden.

Der Leitfaden ist online verfügbar unter:

<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/>.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
info@akdae.de

Nachruf

Professor Dr. med. Ulrich Schwabe

Herr Professor Dr. med. Ulrich Schwabe ist am 28. Februar 2021 im Alter von 85 Jahren in Heidelberg verstorben.

Wir verlieren mit ihm ein die Arbeit der AkdÄ jahrzehntelang prägendes und hochgeachtetes Mitglied.

Seit 1981 war Prof. Schwabe Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (seit 1994 ordentliches Mitglied der AkdÄ), für deren Belange er sich kontinuierlich auf verschiedenen Gebieten engagierte und der er stets eng verbunden war.

Der Pharmakologe Prof. Schwabe war sowohl Experte in der experimentellen Grundlagenforschung als auch in der anwendungsbezogenen Forschung zur Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Arzneimitteltherapie.

Mit dem seit 1985 jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report hat Prof. Schwabe ein einmaliges Werk geschaffen und kontinuierlich angepasst: Berichtet wird unabhängig und ausführlich über die ärztlichen und zahnärztlichen Arzneiverordnungen in Deutschland. Damit trägt es zur Transparenz des Arzneimittelmarktes, zur Bewertung von Medikamenten sowie zu einer zweckmäßigen, sicheren, evidenzbasierten und wirtschaftlichen Arzneitherapie bei.

Um das Verordnungsgeschehen aus ökonomischer Perspektive zu beleuchten, zeigt der Report die Zusammenhänge und Hintergründe zur Ausgabenentwicklung bei Arzneimitteln auf. Ausgewertet werden die Rezepte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgewertet. So entfallen auf die 3000 führenden Medikamente des deutschen Arzneimittelmarktes, die im Arzneiverordnungs-Report vorgestellt werden, jeweils über 95 Prozent aller Nettokosten und Verordnungen. Das stets kollegiale und verbindende Vorgehen von Prof. Schwabe findet sich im AVR wieder: So bringen sich die Autoren mit ihren eigenen speziellen klinischen Erfahrungen kritisch ein.

Seine Begeisterung für die Weitergabe der Grundlagen einer rationalen Arzneimitteltherapie haben junge angehende Ärztinnen und Ärzte in der ärztlichen Ausbildung ebenso gespürt wie Medizinergenerationen die praktische Vermittlung klinisch-pharmakologischen Wissens zu neuen Arzneimitteln in der ärztlichen Fortbildung.

Wir haben einen pharmakologischen Gelehrten, Grundlagenforscher, Lehrer, Kollegen und kritischen Gesprächspartner, der seinem Gegenüber stets Wertschätzung entgegenbrachte, verloren.

In Gedanken sind wir bei seiner Frau und seinen drei erwachsenen Kindern.

Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktionskollegium der AVP

Dieser Artikel wurde am 18. März 2021 vorab online veröffentlicht.



Foto: privat

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe (1935–2021)

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe wurde am 19. Juli 1935 in Göttingen geboren.

1954 legte er am Hölty-Gymnasium in Wunstorf die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte er in Göttingen und Wien Medizin.

1959 wurde er mit der bei Ludwig Lendle (1899–1969) am Pharmakologischen Institut der Georg-August-Universität Göttingen angefertigten Dissertation „Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) aus verschiedenen Geweben des Meerschweinchens im akuten und protrahierten anaphylaktischen Schock“ zum Dr. med. promoviert.

1961 erhielt er seine Approbation als Arzt.

1966 habilitierte er sich für das Fachgebiet Pharmakologie und Toxikologie mit der Arbeit „Hemmung der Fettsäuremobilisation durch 3,5-Dimethylisoxazol und seine Wirkung auf den Stoffwechsel der Fettsäuren“.

1968 wechselte er an das von Erik Westermann (1923–1978) geleitete Pharmakologische Institut der Medizinischen Hochschule Hannover.

1975 bis 1976 führte ihn ein Forschungsaufenthalt zu der Arbeitsgruppe von John William Daly (1933–2008) an den National Institutes of Health in Bethesda im US-amerikanischen Bundesstaat Maryland.

1979 wurde er Nachfolger von Robert Domenjoz (1908–2000) auf dem Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

1983 folgte Schwabe einem Ruf als Nachfolger von Franz Gross auf den Pharmakologie-Lehrstuhl der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Sein Nachfolger in Bonn wurde Manfred Göthert.

1992 wurde das Heidelberger Institut in drei Abteilungen aufgeteilt, eine „Abteilung für Allgemeine Pharmakologie“, die Schwabe übernahm, eine „Abteilung für Pharmazeutische Pharmakologie“ und eine „Abteilung für Molekulare Pharmakologie“.

2003 wurde Prof. Schwabe emeritiert.

Von der Gründung 1977 bis zur Auflösung 1992 war Prof. Schwabe Mitglied der „Transparenzkommission“ beim Bundesgesundheitsamt, die den Arzneimittelmarkt pharmakologisch-therapeutisch und preislich transparent machen sollte.

1992 bis 1995 und 2000 bis 2003 war er Vorsitzender des „Instituts für die Arzneimittelverordnung in der Gesetzlichen Krankenversicherung“, an dessen Stelle 2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) trat.

Um 1980 schlug der Bundesverband der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) Schwabe vor, gemeinsam mit dem Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) einen Arzneimittelindex zu erarbeiten, in dem die ärztlichen Arzneiverordnungen zu Lasten der Krankenkassen der Gesetzlichen Krankenversicherung nach Umfang und pharmakologisch-therapeutischer Struktur erfasst werden sollten.

Erstmals für 1984 wurden die Daten jahrweise ausgewertet und als „Arzneiverordnungs-Report“ veröffentlicht. Seitdem ist der „Arzneiverordnungs-Report“ jährlich erschienen. Von 216 Seiten in der 1. Ausgabe von 1985 (Auswertung des Jahres 1984) ist der Report auf 1289 Seiten in der 30. Ausgabe von 2014 (Auswertung des Jahres 2013) gewachsen. Es handelt sich um eine Vollerhebung nach Indikationsgruppen. In der 30. Auflage sind 45 Gruppen enthalten, das Buch zeichnet sich dadurch aus, dass die Indikationsgruppen und einzelnen Wirkstoffe pharmakologisch-therapeutisch kommentiert werden, dies unter der Federführung von Prof. Schwabe. Der „Arzneiverordnungs-Report 2020“ erschien im August 2020 (Hrsg. Schwabe, Ludwig).

Am 12. Januar 2005 erhielt Prof. Schwabe das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland.

Prof. Schwabe war seit 1981 Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (seit 1994 ordentliches Mitglied der AkdÄ), für deren Belange er sich kontinuierlich auf verschiedenen Gebieten engagierte und der er stets verbunden war.

Für seine Verdienste um die ärztliche Fortbildung wurde Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe am 19. Juli 2015 mit der Ernst-von-Bergmann-Plakette der Bundesärztekammer geehrt.

Prof. Schwabe ist am 28. Februar 2021 in Heidelberg verstorben.

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

(<https://www.akdae.de/Fortbildung/Kalender/index.html>)

Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit Ärztekammer Sachsen-Anhalt und der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt

24.04.2021, 10.00–13.45 Uhr

Veranstaltungsort: Händelhalle, Salzgrafenstraße 1, 06108 Halle

Wissenschaftliches Programm:

10.00–10.15 Uhr	Begrüßung Dr. med. Simone Heinemann-Meerz
10.15–11.00 Uhr	Medikamentöse Therapien von COVID-19: Aktuelle Ergebnisse systematischer Übersichtsarbeiten und Empfehlungen klinischer Leitlinien Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
11.00–11.45 Uhr	Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem Dr. med. Ursula Köberle
11.45–12.15 Uhr	Pause
12.15–13.00 Uhr	Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit Prof. Dr. med. Christof Schaefer
13.00–13.45 Uhr	Gespräche mit interdisziplinärem kollegialem Gedankenaustausch

**Die Veranstaltung
ist ausgebucht**

Wissenschaftliche Leitung und Moderation: Dr. med. Simone Heinemann-Meerz

Mit 5 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Sachsen-Anhalt zertifiziert.

Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin

19.05.2021, 19.30–21.00 Uhr

Online-Veranstaltung

(Link zur Veranstaltung:

https://www.akberlin.de/fortbildung/veranstaltungen.html?tx_akbevents_pi2%5Bevent%5D=1031&tx_akbevents_pi2%5Baction%5D=show&tx_akbevents_pi2%5Bcontroller%5D=Event&cHash=3dc2c83e64bd7dccc3f6ea0b3b2c95ef)

Wissenschaftliches Programm:

19.30–21.00 Uhr	Aktionsplan AMTS des BMG – Ziele, Herausforderungen und Erfolge Dipl.-Pharm. Birgit Vogt
	Arzneimittel mit Suchtpotenzial – Wo beginnen Missbrauch und Abhängigkeit? Prof. Dr. med. Tom Bschor

Moderation: Dr. Christian Heyde, Apothekerkammer Berlin

Mit 2 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Berlin zertifiziert.

Mit 2 CPK-Punkten von der Apothekerkammer Berlin zertifiziert.

Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer Thüringen und der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen im Rahmen der Medizinischen Fortbildungstage Thüringen

02.06.2021, 15.00–17.30 Uhr

Online-Veranstaltung

(Programm medizinische Fortbildungstage Thüringen unter:
<http://www.medizinische-fortbildungstage.org/willkommen.html>)

Wissenschaftliches Programm:

15.00–17.30 Uhr	<p>COVID-19: Was wissen wir zur medikamentösen Therapie und zu den Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig</p> <p>Nichtorganische Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen PD Dr. med. Martina Pitzer</p>
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. med. Katrin Bräutigam

Moderation: PD Dr. med. Martina Pitzer

Mit 4 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Thüringen zertifiziert.

Weitere Fortbildungstermine

27.10.2021 – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer Nordrhein und der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein Düsseldorf

15.00–18.00

Veranstaltungsort: Haus der Ärzteschaft, Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf

08.12.2021 – Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung mit der Apothekerkammer Berlin

19.30–21.00 Uhr

Veranstaltungsort: Kaiserin-Friedrich-Stiftung

19.30–21.00 Uhr	<p>Aktuelle Aspekte einer sicheren Pharmakotherapie Sven Siebenand, Dr. med. Ursula Köberle</p>
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Moderation: Dr. Matthias Brockstedt

Als Fortbildungsveranstaltungen anerkannt.

Auskunft und Organisation:

Karoline Luzar

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin Tel.: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555

E-Mail: Fortbildung@akdae.de, www.akdae.de

Die Vorträge stehen Ihnen auf der Internetseite der AkdÄ zur Verfügung: <https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/>.



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. 40 ordentliche und etwa 140 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 Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit dieser Publikation.

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

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

Geschäftsstelle

Dr. med. Katrin Bräutigam
 Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev
 Joachim Jordan (Online-Realisierung)
 Dipl.-Biol. Henry Pachl (Grafik & Layout, Satz)
 Sonja Schulze (Sekretariat)

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
 Postfach 12 08 64
 10598 Berlin
 Telefon: 030 400456-500
 Telefax: 030 400456-555
 E-Mail: avp@akdae.de
www.avponline.de
www.akdae.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. Dies gilt auch für sonstige Rechte des geistigen Eigentums insbesondere an Abbildungen, Mustern oder Berechnungen, sofern nicht Sondervereinbarungen bestehen. Jede ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung. Eine kommerzielle Nutzung ist hiermit ebenfalls ausgeschlossen.

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2021

