



# Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 50 – Ausgabe 2

Juli 2023

## EDITORIAL

Warum sind die Nationalen VersorgungsLeitlinien wichtig? 83

## DAS AKTUELLE THEMA

Gibt es das wirksamste Antihypertensivum für die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten? 84

Was bringt die NVL Hypertonie Neues? 86

## THERAPIE AKTUELL

Zulassungserweiterung für Dupilumab 88

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen 91

Leitfaden zur medikamentösen Cholesterinsenkung aktualisiert 97

## ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Asthma bronchiale: SMART-Präparate bereits bei Bedarf 100

## FALLBERICHTE

Hepatitis bei einem Kind nach Therapie einer Bronchitis mit Amoxicillin/Clavulansäure 104

Suizidgedanken unter Malariaphylaxe 106

Miracle Mineral Supplement: akzidentelle Ingestion durch ein Kleinkind 108

## KURZMELDUNGEN AUS DER PHARMAKOVIGILANZ

Nebenwirkungen aktuell:  
Venöse thromboembolische Ereignisse unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva 110

## NEUE ARZNEIMITTEL

Difelikefalin (Kapruvia®) – frühe Nutzenbewertung 111

<b>KRANKENHAUS AKTUELL</b>	
Verordnung von Arzneimitteln im Entlassmanagement	114
Weniger ist mehr: Elf Empfehlungen für eine bessere Behandlung im Krankenhaus	117
<b>BEKANNTGABEN DÄB</b>	
„Aus der UAW-Datenbank“: Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol	120
<b>WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL</b>	
Verordnung von Betäubungsmitteln: keine Höchstmengen und „A“-Kennzeichnung mehr	124
Kurz & knapp: RKI-Faktenblätter zum Impfen	125
Vor 20 Jahren	127

# Warum sind die Nationalen Versorgungsleitlinien wichtig?

Leitlinien sind keine Richtlinien und keine Zwangsvorgaben. Leitlinien sollen Orientierungshilfen im täglichen Alltag im Sinne von Handlungs- und Entscheidungskorridoren sein und somit nur unter Berücksichtigung der speziellen Behandlungsumstände zum Beispiel von Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten und Ressourcen benutzt werden. Allerdings darf man als Patientin und Patient auch erwarten, dass man nach dem neuesten Wissensstand behandelt wird und auch vor Fehl- oder Überversorgung geschützt ist. Somit sollte klar sein, dass es einer guten Begründung bedarf, weicht man von den Vorgaben ab.

Systematisch entwickelt und wissenschaftlich begründet werden wissenschaftliche Evidenz und der derzeitige Stand medizinischen Wissens dargestellt. In verschiedenen Arbeitsgruppen wird nach einem transparenten strukturierten Vorgehen ein Konsens mehrerer Experten und Expertinnen unter Einbeziehung von Patientengruppen erzielt. Die ausführliche Erläuterung zu diesem Verfahren findet man unter: <https://www.leitlinien.de/hintergrund/leitliniengrundlagen>.

Leitlinien werden regelmäßig aktualisiert. Mit solchen nach strikten Kriterien erstellten Leitlinien lässt sich die Qualität der medizinischen Versorgung entscheidend verbessern. Dies ist wissenschaftlich belegt. Ergänzt werden diese Leitlinien durch Patientenratgeber, die die Sachverhalte allgemeinverständlich darstellen.

Erstmals gibt es jetzt eine Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) für die arterielle Hypertonie. Sie wurde am 29. Juni 2023 veröffentlicht. Darüber berichten wir im aktuellen Heft. Wir sind überzeugt, dass sie einen Fortschritt darstellt gegenüber den leider häufig durch Interessenkonflikte beeinflussten Leitlinien einzelner Fachgesellschaften.

Eine Zusammenfassung und Bewertung der NVL Diabetes wird in einem der nächsten Hefte von AVP erscheinen.

Ein weiterer Artikel in diesem Heft befasst sich mit der Frage, ob wirkliche alle Substanzklassen der Erstlinientherapie bei Hypertonie gleich gut wirksam sind. Hier sind wohl Zweifel angebracht. Unklar ist aber noch, was das für die tägliche Praxis bedeutet. Wie findet man das am besten wirksame Medikament für den jeweiligen Patienten heraus?

Wichtige Empfehlungen für eine bessere Behandlung im Krankenhaus stellt Frau Dr. Schott in einer kurzen Übersicht dar. Diese Empfehlungen entstammen der „Choosing wisely“ Initiative (<https://www.choosingwisely.org>). Einige Punkte sollten selbstverständlich sein, zum Beispiel dass die Indikation für einen Blasenkatheter sehr kritisch gestellt und täglich überprüft werden sollte. Die Zusammenfassung aller Punkte erinnert uns allerdings immer wieder, auch im klinischen Alltag daran zu denken. Vielleicht sollten sie bei jeder Morgenbesprechung verlesen werden.

## Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Zieschang, M.

---

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

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
[mzieschang@me.com](mailto:mzieschang@me.com)

# Gibt es das wirksamste Antihypertensivum für die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten?

## Antihypertensive Therapie

Normalerweise werden die Erstlinientherapeutika der antihypertensiven Therapie als gleichwertig bezüglich ihrer Wirksamkeit angesehen, wenn die Patientin oder der Patient keine Nebenerkrankung hat. Aber ist das wirklich so?

Sundström et al. (1) gingen dieser Frage mit einer Untersuchung an 280 Patientinnen und Patienten im doppelblinden, randomisierten, mehrfachen Cross-over-Design nach. Die Eingeschlossenen hatten ein Durchschnittsalter von 64 Jahren, waren zu 54 % männlich und hatten eine Grad-1-Hypertonie sowie ein niedriges kardiovaskuläres Risiko. Alle Patientinnen und Patienten waren bezüglich ihrer Hypertonie entweder bisher unbehandelt oder mit höchstens einem Antihypertensivum zur Einstellung.

Jede Patientin und jeder Patient hatten nach einer zweiwöchigen Phase mit Placebo jeweils sechs Behandlungsperioden mit einer Titrationsperiode von ein bis zwei Wochen mit halber Dosis für insgesamt sieben bis neun Wochen. Vier verschiedene Blutdrucksenker wurden gemäß einer zufälligen Verteilung nacheinander gegeben: ein ACE-Hemmer (20 mg Lisinopril), ein AT1-Blocker (16 mg Candesartan), ein Kalziumkanalblocker (10 mg Amlodipin) und ein Thiazid (25 mg Hydrochlorothiazid, HCT). Zudem wurden pro Patientin bzw. Patient zwei dieser Behandlungen nach dem Zufallsprinzip wiederholt. Daraus resultierten 1468 Behandlungen mit einer medianen Dauer von 56 Tagen. Zwischen den einzelnen Zyklen fand jeweils eine einwöchige Wash-out-Phase mit Placebo statt.

Die Kontrollen erfolgten am Ende jeder Behandlungsperiode durch 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung. Primärer Endpunkt war der systolische Blutdruck tagsüber (10–20 Uhr).

## Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie zeigten eine große Variabilität bezüglich der Höhe des Blutdrucks zwischen den einzelnen Patienten mit gleicher Behandlung aber auch bei einzelnen Patienten zwischen den unterschiedlichen Behandlungen sowie zwischen den zwei Behandlungen mit dem gleichen Blutdrucksenker.

Bei denselben Patienten ergaben sich keine wesentlichen Effektunterschiede zwischen dem ACE-Hemmer Lisinopril und dem AT1-Blocker Candesartan sowie zwischen dem Thiazid HCT und dem Kalziumantagonisten Amlodipin: Hier war eine „personalisierte“ Auswahl der Behandlung am unwichtigsten. Bei den übrigen Vergleichen war die Blutdruckdifferenz beim einzelnen Patienten mit verschiedenen Antihypertensiva im Durchschnitt 4,4 mmHg und damit erheblich. Die größten Effektunterschiede zeigten sich zwischen Candesartan versus Amlodipin und Lisinopril versus Amlodipin. Bei der wiederholten Gabe des Antihypertensivums wurden die Ergebnisse der ersten Gabe bei denselben Patienten bestätigt.

Dass es keine wesentlichen Unterschiede zwischen Lisinopril und Candesartan in der Blutdrucksenkung gab, ist durch den ähnlich Wirkmechanismus erklärbar – dass zwischen HCT und Amlodipin keine Unterschiede zu finden waren, eher nicht.

Zieschang, M.

## Literatur

- 1 Sundström J, Lind L, Nowrouzi S et al.: Heterogeneity in Blood Pressure Response to 4 Antihypertensive Drugs: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023; 329: 1160-1169.

Durch die „personalisierte“ Behandlung war eine höhere mittlere Blutdrucksenkung zu erzielen als unter einer Dosiserhöhung oder durch die Zugabe eines zweiten Antihypertensivums (im Vergleich zu einer Metaanalyse (2)).

Was für Schlüsse kann man jetzt aus dieser Studie ziehen? Antihypertensiva der Erstlinientherapie sind keineswegs für jede einzelne Patientin und jeden einzelnen Patienten vergleichbar wirkungsstark. Es könnte also Sinn machen, Arzneimittel der Erstlinientherapie gegeneinander auszutauschen, um die beste Wirkung zu erzielen. Unklar ist aber, wie man das in die tägliche Praxis übertragen soll. Wie findet man heraus, welche Patientin und welcher Patient auf diese oder jene Medikamentenklasse am besten anspricht, ohne es einfach auszuprobieren? Gibt es irgendwelche Patientencharakteristika, die helfen können, das wirksamste Arzneimittel für den Einzelnen herauszusuchen? Jedes einzelne Medikament mit Wash-out-Periode auszuprobieren, dürfte in der Praxis kaum möglich sein.

Zudem darf nicht vergessen werden, dass die hier eingeschlossene Population eine sehr homogene und eng selektierte war: ein Land, ein medizinisches Zentrum, nur mäßig erhöhter Blutdruck (154/89 mmHg bei Randomisierung im Mittel), wenige Komorbiditäten.

## Fazit

Nicht jede Medikamentenklasse der Erstlinientherapie des Bluthochdrucks ist bei der einzelnen Patientin und dem einzelnen Patienten vergleichbar gut wirksam. Ob es gelingt, diese Erkenntnis in die tägliche Praxis zu übernehmen, dürfte davon abhängen, ob man Untergruppen von Patientinnen und Patienten definieren kann, die dieses bessere oder schlechtere Ansprechen vorhersagen lassen.

## Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

<sup>2</sup> Wald DS, Law M, Morris JK et al.: Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.

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

# Was bringt die NVL Hypertonie Neues?

## NVL Hypertonie

Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Hypertonie wurde veröffentlicht:  
<https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie/version-1>.

## Was sind wichtige Bestandteile der NVL Hypertonie?

Als Ziel der Blutdruckeinstellung wird ein Korridor definiert. Die Eckwerte liegen zwischen 120/70 und 160/90 mmHg, mit einem mittleren Wert < 140/90 mmHg. Je nach Lebenserwartung, Alter, kardiovaskulärem Risiko, Einfluss einer Polymedikation, Präferenz der Patientinnen und Patienten sollen in einer partizipativen Entscheidung mit den Patientinnen und Patienten gemeinsam die zu erreichenden Zielwerte festgelegt werden. So wird man zum Beispiel bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit Diabetes und großer Proteinurie den Blutdruck sehr niedrig einstellen wollen, während man sich bei biologisch älteren Patientinnen und Patienten mit orthostatischen Symptomen und einer Polymedikation durchaus mit höheren Blutdruckzielen zufriedengeben wird.

Alle vier bis sechs Wochen sollen sich die Patientinnen und Patienten zur Anpassung der Therapie vorstellen und die Medikation, falls die angestrebten Blutdruckziele nicht erreicht sind, angepasst werden. Bei anfänglich hohen Blutdruckwerten wird auch zu Beginn eine Kombinationstherapie favorisiert, was durchaus nicht unumstritten ist. Man möchte dadurch den Blutdruck schneller einstellen und eine bessere Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten erreichen. Infolgedessen hofft man auch, klinisch relevante Endpunkte zu verbessern, was allerdings unserer Ansicht nach noch nicht schlüssig nachgewiesen ist (vgl. [AVP 1/2022](#) und [AVP 4/2022](#)). Außerdem kann es durch Fixkombinationen schwieriger werden, bei Unverträglichkeiten die Therapie umzustellen.

Die ausgewählten Substanzen zur Erstlinientherapie und zur Ergänzungstherapie unterscheiden sich nicht von den bisher gängigen Substanzen: ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Kalziumantagonisten und Thiazide für die Erstlinientherapie, Betablocker, Spironolacton oder Alphablocker zusätzlich, sollten die ersten drei genannten Substanzklassen zur Blutdruckeinstellung nicht ausreichen.

Eine hypertensive Entgleisung wird als Blutdruck > 180/110 mmHg ohne akute Symptome definiert. Hier soll überlegt werden, ob der Blutdruck nicht schon länger durchgehend zu hoch ist und deswegen langsam stetig gesenkt werden muss oder ob im Ausnahmefall wirklich eine Akuttherapie nötig ist und differenzialdiagnostisch an Panikattacken, Schmerzen oder Medikamente als Auslöser gedacht werden muss. Treten zusätzlich Symptome des ZNS, des Herzens, ein Lungenödem oder ein akutes Nierenversagen auf, wird ein hypertensiver Notfall abgegrenzt. Dann werden eine rasche Blutdrucksenkung und eine stationäre Aufnahme notwendig.

Neue gesenkte Zielwerte für die Einstellung der Schwangerschaftshypertonie werden aufgenommen, da nachgewiesen wurde, dass dadurch die Rate an Präeklampsien gesenkt werden konnte, ohne das Kind durch die niedrigeren Blutdruckwerte zu gefährden.

Die renale Denervation wird weiterhin lediglich als zu diskutierende Möglichkeit in einzelnen Sonderfällen gesehen.

Zieschang, M.

## Literatur

<sup>1</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungs-Leitlinie Hypertonie – Konsultationsfassung, Version 1.0: <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie/konsultation/konsultationsfassung.pdf> (letzter Zugriff: 22. Juni 2023). AWMF-Register-Nr.: nvl-009; 2022.

Für Telemonitoring wird noch keine ausreichende Evidenz gesehen, um sie in die NVL als Empfehlung aufzunehmen.

### **Fazit für die Praxis**

In der Nationalen Versorgungsleitlinie Hypertonie wird der gegenwärtige evidenzbasierte Stand von Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie sehr gut dargestellt. Es ist eine gute Hilfe für die Behandelnden aber auch für Patientinnen und Patienten. Die neuen Patientenratgeber ergänzen diese Versorgungsleitlinie leicht und allgemeinverständlich.

### **Interessenkonflikte**

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

# Zulassungserweiterung für Dupilumab

## Dupilumab

Der rekombinante, humane, monoklonale IgG4-Antikörper Dupilumab ist spezifisch gegen die an Typ-I- und -II-Rezeptoren vorkommende Interleukin(IL)-4R $\alpha$ -Untereinheit auf Immunzellen wie B- oder T-Zellen gerichtet und hemmt so die über Interleukin-4 und Interleukin-13 (IL-4 und IL-13) ausgelösten Reaktionskaskaden. Dupilumab wirkt dadurch bei Erkrankungen, deren Pathophysiologie auf einer überaktiven IL-4- und IL-13-Signalübertragung beruhen, antiphlogistisch und immunsuppressiv (1;2).

## Zulassung

Initial wurde Dupilumab 2017 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis (AD) bei Erwachsenen zugelassen (3). Zwischenzeitlich erfolgten mehrere Indikationserweiterungen (Tabelle 1).

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

Indikation	Altersgruppe	Bedingungen
atopische Dermatitis (AD)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	<i>mittelschwere bis schwere AD, wenn eine systemische Therapie in Betracht kommt</i>
	Kinder von 6 Monaten bis 11 Jahre	<i>schwere AD, wenn eine systemische Therapie in Betracht kommt</i>
Asthma	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	<i>Add-on-Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist</i>
	Kinder von 6 bis 11 Jahre	

ICS: inhalative Kortikosteroide.

Die letzte Indikationserweiterung erfolgte im März 2023 bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren mit AD (4).

## Behandlung der AD bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren

Eine mögliche Zulassungserweiterung von Dupilumab als systematische Therapieoption bei Kindern mit AD von **sechs Monaten bis fünf Jahren** hatten wir in einem Artikel in AVP (*Ausgabe 4/2022 vom Dezember 2022*) besprochen. Nachfolgend fassen wir die Evidenz aus den Zulassungsstudien zusammen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit topischen Kortikosteroiden (TCS) wurden in einer pivotalen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AD-1539) mit 162 Patienten im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD (125 Patienten hatten eine schwere AD mit IGA = 4 zum Studieneinschluß) evaluiert (4). Die eingeschlossenen Patien-

## Literatur

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

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

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

4 European Medicines Agency: Assessment Report – Variation: Dupixent: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0060-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf). (letzter Zugriff: 1. Juni 2023). Amsterdam, 26. Januar 2023.

ten hatten zuvor auf eine topische Behandlung nicht ausreichend angesprochen. Patienten mit einem Ausgangsgewicht von  $\geq 5$  kg bis  $< 15$  kg erhielten eine Anfangsdosis von 200 mg an Tag 1, gefolgt von 200 mg alle vier Wochen von Woche 4 bis Woche 12. Patienten mit einem Ausgangsgewicht von  $\geq 15$  kg bis  $< 30$  kg erhielten eine Anfangsdosis von 300 mg an Tag 1, gefolgt von 300 mg alle vier Wochen von Woche 4 bis Woche 12. Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten, wurden dann aber als Non-Responder eingestuft. Das mittlere Alter betrug 3,8 Jahre, das mediane Körpergewicht 16,5 kg, 38,9 % der Patienten waren weiblich.

Als ko-primäre Endpunkte wurden erhoben:

- der Anteil der Patienten mit einem Investigator Global Assessment (IGA) Score von 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) in Woche 16;
- der Anteil der Patienten mit einer Eczema Area and Severity Index (EASI)-75-Verbesserung um mindestens 75 % in Woche 16.

Die Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten der Studie AD-1539 (Subpopulation mit schwerer AD, mit IGA = 4 zum Studieneinschluss) (4)**

Endpunkt	Placebo + TCS (N = 62)	Dupilumab 200/300 mg + TCS (N = 63)	Behandlungsdifferenz (95 % CI) p-Wert
<b>Ko-primäre Endpunkte</b>			
Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 in Woche 16 (%)	1 (1,7)	9 (14,3)	12,6 (3,28–21,82) p = 0,0194
Anteil der Patienten mit EASI-75 in Woche 16 (%)	4 (7,2)	29 (46,0)	38,9 (24,79–52,92) p < 0,0001
<b>Relevante sekundäre Endpunkte</b>			
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (SE)	-10,3 (5,16)	-55,4 (5,01)	-45,1 (-59,21; -30,97) p < 0,0001
Schlimmstes Kratzen/Juckreiz NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (SE)	0,5 (5,4)	-41,8 (5,35)	-42,3 (-57,18; -27,38) p < 0,0001
EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator Global Assessment; CI: Konfidenzintervall; LS: Least Square, Methode der kleinsten Quadrate; NRS: Numeric Rating Scale; SE: Standardabweichung; TCS: topische Kortikosteroide.			

Beim Lesen der Fachinformation zu Dupilumab sollte unbedingt darauf geachtet werden, dass der pharmazeutische Unternehmer in einer Tabelle die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AD-1539 erst zum Gesamtanalyse-Datensatz (Patienten mit mittelschwerer und schwerer AD, Full Analysis Set, FAS) angegeben hat und direkt daneben in derselben Tabelle die relevanteren Ergebnisse zur Subpopulation mit schwerer AD (1;2). Die FAS-Ergebnisse sehen – zumindest numerisch – besser aus, da das Ansprechen höher als in der Subpopulation mit schwerer AD war. Dies ist irreführend, da Dupilumab in dieser Altersgruppe nur bei schwerer AD zugelassen wurde.

**Investigator Global Assessment (IGA)** ist ein Instrument (5-Punkte-IGA-Skala) zur Beurteilung des Schweregrads einer atopischen Dermatitis:

**0 – nicht betroffen:** Keine entzündlichen Anzeichen einer atopischen Dermatitis (kein Erythem, keine Induration/Infiltration, keine Lichenifikation, kein Nässen, keine Verkrustungen). Postinflammatorische Hyperpigmentierung und/oder Hypopigmentierung können vorhanden sein.

**1 – wenig betroffen:** Kaum wahrnehmbare Erytheme, kaum wahrnehmbare Induration/Erhabenheit und/oder minimale Lichenifikation. Kein Nässen, keine Krustenbildung.

**2 – mild:** Leichtes aber deutliches Erythem (rosa), leichte aber deutliche Induration/Erhabenheit und/oder leichte, aber deutliche Lichenifikation. Kein Nässen, keine Krustenbildung.

**3 – mäßig:** Deutlich wahrnehmbares Erythem (stumpfes Rot), deutlich wahrnehmbare Induration/Erhabenheit und/oder deutlich wahrnehmbare Lichenifikation. Nässen und Krustenbildung können vorhanden sein.

**4 – schwer:** Ausgeprägtes Erythem (tief oder hellrot), deutliche Induration/Erhabenheit und/oder deutliche Lichenifikation. Die Krankheit ist weit verbreitet. Nässen oder Krustenbildung kann vorhanden sein.

Quelle: Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF et al.: The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2020; 83: 839-846.

**Eczema Area and Severity Index (EASI):** Der EASI-Score dient zur objektiven Erfassung der Schwere und Ausbreitung der AD. EASI beurteilt die Krankheitsaktivität durch Erfassung der Schwere der Erkrankung, der Ausbreitung bzw. der betroffenen Fläche. Es können Werte zwischen 0 und 72 errechnet werden. Der Körper wird zur Beurteilung in vier verschiedene Körperabschnitte unterteilt: Kopf, Rumpf, Arme und Beine. Diese werden dann entsprechend ihres prozentualen Anteils an der Gesamtoberfläche unterschiedlich altersadaptiert gewichtet.

Die Ausdehnung des Krankheitsbefalls wird dann für jeden einzelnen Körperabschnitt bestimmt anhand einer numerischen Skala. Für die Beurteilung des Schweregrads werden die Hautläsionen auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet: 0 = keine, 1 = gering, 2 = mittel, 3 = stark. Im Einzelnen beurteilt man dabei Erythem, Infiltration, Exkoriation sowie Lichenifizierung.

Quelle: Barbier N, Paul C, Luger T et al.: Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the Pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. Br J Dermatol 2003; 150: 96-102.

Die Sicherheit von Dupilumab war in dieser Studie bis einschließlich Woche 16 mit dem Sicherheitsprofil von Dupilumab in Studien bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit AD vergleichbar. Vorzeitige Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten bei je 1,6 % der Patienten mit schwerer AD unter Dupilumab und unter Placebo auf. Ausgewählte Nebenwirkungen, die unter Dupilumab häufiger auftraten als unter Placebo in dieser Subpopulation waren: Nasopharyngitis (9,5 % vs. 3,3 %), Dellwarzen (6,3 % vs. 3,3 %), Konjunktivitis (4,8 % vs. 0 %), virale Gastroenteritis (4,8 % vs. 0 %) und Karies (6,3 % vs. 0 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in dieser Subpopulation allerdings nur unter Placebo auf (Überempfindlichkeitsreaktionen und Infektionen) (4).

Dupilumab wird derzeit in der Indikation schwere AD bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren bezüglich seines Zusatznutzens von G-BA bewertet (5). Der Beschluss wird für Ende September 2023 erwartet.

<sup>5</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 Monate bis 5 Jahre): <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/932/>. Letzter Zugriff: 1. Juni 2023.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
AVP@baek.de

# Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

## Herzinsuffizienz im Kindesalter

Die chronische Herzinsuffizienz ist im Kindesalter deutlich seltener als bei Erwachsenen. Ältere Daten aus bevölkerungsbezogenen Studien in den USA zeigen, dass 4 Kinder unter einem Jahr und 1,3 Kinder im Alter zwischen 1 und 10 Jahren in 1000 Personenjahren eine Herzinsuffizienz erleiden (1). In einer monozentrischen deutschen Untersuchung ergab sich eine Inzidenz der Herzinsuffizienz bei 23 von 1000 Kindern (2), wobei es meist Säuglinge betraf. Neuere Studien schätzen die Inzidenz einer Herzinsuffizienz im Kindesalter mit 0,9–7,4 pro 100.000 Kinder, aber trotz der relativ niedrigen Inzidenz ist die Morbiditäts- und Mortalitätslast hoch und mit einer Sterblichkeitsrate im Krankenhaus von 7–26 % behaftet (3;4).

Die Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz sind im Kindesalter vielschichtiger als bei Erwachsenen. Folgende Ursachen kommen infrage: strukturelle Herzerkrankungen mit Volumenbelastung durch Links-Recht-Shunt (z. B. Ventrikelseptumdefekt, offener Ductus arteriosus) oder Klappeninsuffizienzen (z. B. Aorteninsuffizienz) oder mit Druckbelastung durch Linksherzobstruktion (z. B. kritische Aortenstenose) bzw. Rechtsherzobstruktion (z. B. kritische Pulmonalstenose). Neben komplexen angeborenen Herzfehlern (z. B. funktionell univentrikuläres Herz) sind auch Herzerkrankungen wie Kardiomyopathien, Herzmuskelbeteiligung bei angeborenen Störungen der Muskelfunktion und Myokarditis Ursache einer chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter (5;6).

Aufgrund der Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes und der unterschiedlichen Ätiologie ist die Entwicklung therapeutischer Strategien bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen. Es fehlt auch die Evidenz für den Einsatz einzelner Arzneimittel, die bei Erwachsenen zur Therapie der Herzinsuffizienz zugelassen sind. Die Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie für pädiatrische Herzinsuffizienz in Artikeln und Leitlinien werden aus Studien an Erwachsenen extrapoliert. Es fehlen valide Daten zur Evidenz und deshalb kam und kommt es nicht zur Zulassung dieser Wirkstoffe für diese Altersgruppe. Trotzdem werden sie bei pädiatrischen Patienten eingesetzt. Leider kommt es trotz aller verfügbaren Behandlungen häufig zu einer Progression und zur Herztransplantation.

## Medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern mit validen Endpunkten fehlen weitestgehend (5-7). Die deutsche Leitlinie (5) wird aktuell überarbeitet.

Viele Therapieoptionen stammen aus Analogieschlüssen von Studien bei Erwachsenen. So werden im Kindesalter bei chronischer Herzinsuffizienz Medikamente eingesetzt, die den peripheren Widerstand senken, damit das geschwächte Herz eine bessere Auswurfleistung hat. An erster Stelle werden Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren) eingesetzt. Obwohl weit verbreitet, ist die Therapie mit ACE-Inhibitoren durch keine randomisierte, kontrollierte Studie validiert, die ein längeres Überleben bei Kindern und Jugendlichen mit symptomatischer Herzinsuffizienz durch die Therapie aufzeigt.

Rascher, W.

Dicheva-Radev, S.

## Literatur

- 1 Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ et al.: The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1143-1150.
- 2 Sommers C, Nagel BH, Neudorf U, Schmaltz AA: Herzinsuffizienz im Kindesalter. Eine epidemiologische Studie. *Herz* 2005; 30: 652-662.
- 3 Burstein DS, Shamszad P, Dai D et al.: Significant mortality, morbidity and resource utilization associated with advanced heart failure in congenital heart disease in children and young adults. *Am Heart J* 2019; 209: 9-19.
- 4 Rossano JW, Kim JJ, Decker JA et al.: Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail* 2012; 18: 459-470.
- 5 Rickers C, Lärer S, Diller GP et al.: S2k-Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-006L\\_S2k\\_Chronische\\_Herzinsuffizienz\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2015-10-abgelauft.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-006L_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelauft.pdf) (letzter Zugriff: 1. September 2022). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, AWMF-Register-Nr. 023/006. Stand: Oktober 2015 (nicht mehr gültig; zurzeit in Überarbeitung).
- 6 Schmaltz AA: Chronic congestive heart failure in infancy and childhood: new aspects of diagnosis and treatment. *Klin Padiatr* 2015; 227: 3-9.
- 7 Kantor PF, Loughheed J, Dancea A et al.: Children's Heart Failure Study Group: Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1535-1552.

Eine den Leitlinien der Erwachsenenmedizin ähnelnde Reihenfolge der Arzneistoffklassen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern wäre:

1. **ACE-Hemmstoffe als First-Line-Therapie:** langsame Steigerung bis Zieldosis; bei Nebenwirkungen AT1-Rezeptorantagonisten erwägen;
2. **Betarezeptorblocker:** langsame Auftitrierung;
3. **Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten:** bei Persistenz klinischer Symptome und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (5-7).

Bei Salz- und Wasserretention kommen zudem Diuretika zum Einsatz.

Der ACE-Hemmer **Captopril** ist zugelassen zur Therapie der arteriellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und zur Behandlung einer diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie bei Typ-I-Diabetikern (8). Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Captopril bei Kindern und Jugendlichen sind nicht vollständig ermittelt. Deshalb sollte die Anwendung von Captopril bei Kindern und Jugendlichen unter sorgfältiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Die Anfangsdosis von Captopril beträgt ca. 0,3 mg/kg Körpergewicht. Bei Patienten, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind, wie Kinder mit Niereninsuffizienz, Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge, die eine geringere Nierenfunktion als ältere Kinder und Erwachsene aufweisen, sollte die Anfangsdosis nur 0,15 mg/kg Körpergewicht betragen. Im Allgemeinen wird Captopril Kindern dreimal täglich verabreicht (8); Dosis und Dosierungsintervall sollten jedoch individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden.

**Enalapril** ist zugelassen zur Therapie der arteriellen Hypertonie und der symptomatischen Herzinsuffizienz (9). Bei pädiatrischen Patienten über sechs Jahren mit Hypertonie liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Enalapril vor. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und 5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq$  50 kg. Enalapril wird einmal täglich angewendet. Die Dosierung sollte gemäß den Erfordernissen des Patienten angepasst werden, wobei ein Maximum von 20 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und von 40 mg/Tag für Patienten  $\geq$  50 kg nicht überschritten werden sollte.

Eine pharmakokinetische Studie mit verschiedenen Dosierungen wurde bei 40 hypertonen Mädchen und Jungen im Alter von zwei Monaten bis zu 16 Jahren durchgeführt, die oral 0,07–0,14 mg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten. Insgesamt ergab diese Studie bezüglich der Pharmakokinetik von Enalaprilat (der aktiven Form von Enalapril) keine größeren Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen (9). Die Beziehung zwischen der aus Erwachsenenstudien extrapolierten Dosis und der Pharmakokinetik wurde kürzlich extensiv untersucht, auch im Rahmen einer geplanten PUMA-Zulassung (10-12). Die Kinder wurden acht Wochen lang mit orodispersiblen Minitabletten gemäß einem altersgerechten Dosierungsschema behandelt. Das primäre Ziel war die Beschreibung der Pharmakokinetik von Enalapril und seinem aktiven Metaboliten Enalaprilat (12). Von 102 Patienten wurden 89 Patienten (n = 26 mit dilatativer Kardiomyopathie; n = 63 mit angeborenem Herzfehler) eingeschlossen und die Kinetik von Enalapril und Enalaprilat beschrieben. Die verwendeten Dosierungsschemata schienen gut vertragen zu werden und führten zu keinen signifikanten arzneimittelbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Analyse der Pharmakokinetik und das

8 AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Captopril AbZ 12,5 mg Tabletten“. Stand: Juli 2019.

9 AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Enalapril-CT 5 mg/10 mg/20 mg Tabletten“. Stand Juli 2020.

10 Smeets NJL, Schreuder MF, Dalinghaus M et al.: Pharmacology of enalapril in children: a review. *Drug Discov Today* 2020; 15: 1957-1970.

11 Faisal M, Cawello W, Laeer S: LENA Consortium: Clinical pharmacokinetics of enalapril and enalaprilat in pediatric patients – a systematic review. *Front Pediatr* 2021; 9: 611322.

12 Laeer S, Cawello W, Burckhardt BB et al.: Enalapril and enalaprilat pharmacokinetics in children with heart failure due to dilated cardiomyopathy and congestive heart failure after administration of an orodispersible enalapril minitablet (LENA-Studies). *Pharmaceutics* 2022; 14: 1163.

**PUMA (Paediatric use marketing authorisation) – Genehmigung für die pädiatrische Verwendung:** PUMA ist eine relativ neue Form der Arzneimittelzulassung. Diese besondere, zusätzliche Genehmigung kann für jedes Arzneimittel erteilt werden, welches bereits für Erwachsene zugelassen ist, und für das eine weitere Zulassung ausschließlich für die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerung beantragt wird. Diese Genehmigung kann für alle pädiatrischen Indikationen in allen oder bestimmten Altersgruppen und für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Als Ausgleich für den Aufwand für eine PUMA gewährt die Zulassungsbehörde einen zehnjährigen Unterlagenschutz (achtjähriger Unterlagenschutz für die an Kindern erhobenen Daten plus zweijährige Marktexklusivität), der die Marktexklusivität des kindgerechten Präparats sichern soll.

Fehlen schwerwiegender Nebenwirkungen die Anwendung von Enalapril mit der untersuchten Minitablette rechtfertigen. Patientenrelevante Endpunkte wurden leider nicht erhoben.

Die akuten hämodynamischen Wirkungen von ACE-Hemmern auf Links-Rechts-Shunts wurden in drei Studien mit 8–12 Kindern untersucht (6). Sechs Beobachtungsstudien mit 12–63 Patienten berichten über positive Wirkungen von ACE-Hemmern auf Gewichtszunahme, Atemfrequenz und Überlebensrate nach ein und zwei Jahren, wenn der Wirkstoff zusätzlich zur konventionellen Therapie verabreicht wird (6). In einer großen randomisierten, kontrollierten Studie mit 230 Säuglingen mit Single-Ventrikel besserte die Gabe von Enalapril (Zieldosis 0,4 mg/kg Körpergewicht pro Tag) gegenüber Placebo zwar das somatische Wachstum, aber die Ventrikelfunktion oder der Schweregrad der Herzinsuffizienz änderten sich nicht (13). Die Therapie mit Enalapril war aber recht sicher (14). So unterschied sich die Inzidenz von Hyperkaliämie und Neutropenie nicht zwischen den Gruppen. Eine Nierenfunktionsstörung trat bei 3 % der Enalapril-Gruppe und bei keinem der Placebo-Patienten auf, war aber statistisch nicht signifikant. In beiden Gruppen wurden häufig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet, und es gab keinen Unterschied in der Häufigkeit von Herztransplantationen oder Todesfällen zwischen den Gruppen.

**Tabelle 1: In der deutschen Leitlinie empfohlene Dosierungen von ACE-Inhibitoren bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz (5)**

Wirkstoff	Alter	Start-Dosis (mg/kg pro Tag)	Ziel-Dosis (mg/kg pro Tag)	Einzeldosis pro Tag
Captopril	0–1 Jahre	0,15	2–3	3
	1–18 Jahre	0,15; max. 18,75 mg	2–3; max. 150 mg	3
Enalapril	> 4 Wochen	0,05	0,5	1–2
	1–18 Jahre	0,05; max. 2,5 mg	0,5; max. 40 mg	1–2

Neben ACE-Inhibitoren (Tabelle 1) werden Betablocker zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern eingesetzt.

**Metoprolol** ist unter anderem zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der Hypertonie, der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit und der schnellen Formen der Herzrhythmusstörungen, sowie bei Kindern ab sechs Jahren und Jugendlichen zur Behandlung der Hypertonie (15). Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern ab sechs Jahren beträgt einmal täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht.

**Bisoprolol** ist zugelassen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie, der stabilen chronischen Angina pectoris und der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika (16). Für Kinder und Jugendliche gibt es wegen fehlender Daten keine Zulassung. Aber es wird in mehreren kinder-kardiologischen Zentren in Deutschland als Betablocker der Wahl eingesetzt.

**Carvedilol** ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie, der chronisch stabilen Angina pectoris und als zusätzliche Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer stabiler Herzinsuffizienz (17). Bei Kindern und Jugendlichen gibt es laut Fachinformation keine Erfahrungen.

13 Hsu DT, Zak V, Mahony L et al.: Enalapril in infants with single ventricle. Results of a multicenter randomized trial. *Circulation* 2010; 122: 333-340.

14 Mathur K, Hsu DT, Lamour JM, Aydin SI. Safety of enalapril in infants: data from the Pediatric Heart Network Infant Single Ventricle Trial. *J Pediatr* 2020; 227: 218-223.

15 AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Metoprolol AbZ O.K. Retardtabletten“. Stand: Februar 2014.

16 AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Bisoprolol-AbZ 2,5 mg Tabletten“. Stand: Juni 2022.

17 Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Carvedilol-ratiopharm® 6,25 mg/12,5 mg/25 mg Tabletten“. Stand: Mai 2014.

Ein Cochrane-Review aus dem Jahre 2020 bewertete die Wirkung von Betablockern bei Kindern mit chronischer Herzinsuffizienz und kam zu dem Schluss, dass die eingeschlossenen Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen der Betablocker- und der Kontrollgruppe bezüglich der Sterblichkeit oder Notwendigkeit einer Herztransplantation zeigten (18). Insgesamt wurden sieben Studien mit 420 Teilnehmern betrachtet, vier davon sehr klein mit jeweils 20 bis 30 Kindern und zwei größere Studien mit jeweils 80 Kindern. Sie zeigten eine Verbesserung der dekompensierten Herzinsuffizienz unter Betablocker-Therapie. Eine größere randomisierte, placebokontrollierte Studie untersuchte einen kombinierten Endpunkt bezüglich der Herzinsuffizienz (19). Bei der Mehrheit der Teilnehmer (59 %) war die der Herzinsuffizienz durch eine dilatative Kardiomyopathie bedingt; bei 27 % handelte es sich um einen angeborenen Herzfehler mit einem systemischen Ventrikel, der kein linker Ventrikel war; und bei 14 % handelte es sich um einen angeborenen Herzfehler mit einem dysfunktionalen systemischen linken Ventrikel. Carvedilol (n = 106; Dosis: 0,2 oder 0,4 mg/kg pro Tag) zeigte versus Placebo (n = 54) keine klinische Verbesserung der Herzinsuffizienzparameter bei den Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: 1,8 bis 3,6 Jahre in den unterschiedlichen Gruppen).

Bei Betablockern wurden keine signifikanten unerwünschten Ereignisse berichtet, abgesehen von einer Episode eines kompletten Herzblocks. Eine Metaanalyse der Daten zur linksventrikulären Ejektionsfraktion und Verkürzungsfraktion zeigte eine sehr geringe Verbesserung mit Betablockern.

Die Charakteristika der Patienten aus vier weiteren prospektiv randomisierten, kontrollierten Studien waren sehr unterschiedlich: Carvedilol bei Kardiomyopathien (n = 40) (20), Carvedilol bei linksventrikulärer Dysfunktion vor Herztransplantation (n = 14) (21), Propranolol bei Säuglingen mit Links-Rechts-Shunt-Defekten (n = 10) (22), Bisoprolol bei Kindern mit operierter Fallot-Tetralogie (n = 13) (23).

Sieben Beobachtungsstudien zeigten ausnahmslos eine Verbesserung der klinischen Scores und Echoparameter (insgesamt 199 Patienten aus sieben Studien mit 6 bis 53 Patienten) (6). Die Studienpopulation war homogener: fünf Studien mit dilatativer Kardiomyopathie und eine mit kardialer Beteiligung bei Duchenne-Muskeldystrophie; eine Studie betraf Patienten mit univentrikulärem Herzen (6).

Somit fehlt für Betablocker – wie auch für ACE-Inhibitoren – die notwendige Evidenz, um Betablocker bei Kindern mit dekompensierter Herzinsuffizienz zu empfehlen oder gar davon abzuraten. Es können auch keine validen Dosisempfehlungen gegeben werden. Die spärlichen verfügbaren Daten deuteten jedoch darauf hin, dass Kinder mit kongestiver Herzinsuffizienz davon profitieren könnten. Während Carvedilol in den USA beliebt ist, wird in Deutschland in den Kinderherzzentren oft Bisoprolol oder Metoprolol verwendet (Tabelle 2).

Neben Betablockern und ACE-Inhibitoren werden zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen in den Leitlinien auch Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten empfohlen (5;6) (Tabelle 3).

**Spirolacton** ist zugelassen zur Behandlung des primären Hyperaldosteronismus, sofern nicht eine Operation angezeigt ist und zur Behandlung von Ödemen und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen (24). Es gibt für Kinder und Jugendliche keine klinischen Studiendaten, aber in der Fachinformation werden folgende Dosierungen aus Leitlinien angegeben:

18 Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y: Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database Syst Rev 2020; Issue 7: CD007037.

19 Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT et al.: Carvedilol for children and adolescents with heart failure – a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298: 1171-1179.

20 Huang M, Zhang X, Chen S et al.: The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 680-685.

21 Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C et al.: Delisting of infants and children from heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2034-2038.

22 Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Hilgers R et al.: Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease. The CHF-PRO-INFANT Trial. *Int J Cardiol* 2001; 79: 176-173.

23 Norozi K, Bahlmann J, Raab B et al.: A prospective, randomized, double blind, placebo controlled trial of beta-blockade in patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2007; 17: 372-379.

24 Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Spirolacton-ratiopharm® Tabletten“. Stand: Januar 2022.

- **Neugeborene:** 1–2 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 7 mg/kg täglich bei resistenitem Aszites;
- **Kinder ab 1 Monat bis 12 Jahre:** 1–3 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich bei resistenitem Aszites.
- **Jugendliche von 12 bis 18 Jahren:** 50–100 mg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich (maximal 400 mg täglich) bei resistenitem Aszites (24).

Für Spironolacton gibt es nur kleine Beobachtungsstudien aus dem letzten Jahrhundert, aber keine prospektive Studie mit klar definierten Endpunkten zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit; damit ist die Datenlage sehr begrenzt (6).

**Eplerenon** ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt und zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie bei Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität (25). Für Eplerenon werden in der Fachinformation Daten bei Kindern mit arterieller Hypertonie berichtet (25). In einer zehnwöchigen Studie an 4 bis 16 Jahre alten Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie (n = 304) bewirkte Eplerenon in Dosen (25 mg täglich bis 100 mg täglich) entsprechend der Dosierung bei Erwachsenen keine effektive Blutdrucksenkung. In dieser Studie sowie in einer Sicherheitsstudie über ein Jahr wurde bei 149 Kindern und Jugendlichen (Altersbereich: 5 bis 17 Jahre) ein Sicherheitsprofil erhoben, das vergleichbar mit dem von Erwachsenen war (25).

Ein populationspharmakokinetisches Modell für die Eplerenon-Konzentrationen aus zwei Studien an 51 pädiatrischen Probanden mit Hypertonie im Alter von 4 bis 16 Jahren ergab, dass das Körpergewicht einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Verteilungsvolumen von Eplerenon hat, nicht jedoch auf dessen Clearance (25).

25 Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Eplerenon-ratiopharm® 25 mg, 50 mg Filmtabletten“. Stand: August 2020.

**Tabelle 2: In der deutschen Leitlinie empfohlene Dosierungen für Betablocker bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz (5)**

Wirkstoff	Alter	Start-Dosis (mg/kg pro Tag)	Ziel-Dosis (mg/kg pro Tag)	Einzeldosis pro Tag
Metoprolol	0–1 Jahre	0,2	2	2
	1–18 Jahre	0,25	2	2
Bisoprolol	> 4 Wochen	0,05	0,4	1
	1–18 Jahre	0,05; max. 1,25 mg	0,4; max. 20 mg	1

**Tabelle 3: In der deutschen Leitlinie empfohlene Dosierungen von Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz (5)**

Wirkstoff	Alter	Start-Dosis (mg/kg pro Tag)	Ziel-Dosis (mg/kg pro Tag)	Einzeldosis pro Tag
Spironolacton	0–18 Jahre	0,5; max. 25mg	0,5; max. 25mg	1
Eplerenon	4–18 Jahre	0,5; max. 25mg	0,5; max. 25mg	1

## Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Die Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen erfolgt derzeit bei mangelnder Evidenzlage und fehlender Zulassung. Es ist wichtig zu unterscheiden, welche Grundkrankheit die Herzinsuffizienz verursacht hat (angeborene Herzfehler, unzureichender Erfolg einer operativen Korrektur, dilatative oder restriktive Kardiomyopathie, Herzmuskelbeteiligung bei genetischen Muskelerkrankungen und Stoffwechseldefekten, Myokarditis). Leider ist es auch dem Pediatric Heart Network in den USA bisher nicht gelungen, ausreichend große, homogene Patientengruppen in klinische Studien einzubeziehen, die konsistente Schlussfolgerungen zulassen. Deswegen ist die medikamentöse Behandlung als Extrapolation von Ergebnissen der Studien an Erwachsenen bei Kindern und Jugendlichen als Off-label-Anwendung leider als Standard anzusehen.

### Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen  
wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

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

# Leitfaden zur medikamentösen Cholesterinsenkung aktualisiert

## Einführung

Im März 2023 wurde der Leitfaden der AkdÄ „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ veröffentlicht. Diskutiert werden Nutzen und Risiken verschiedener Lipidsenker. Aufgrund relevanter neuer Studiendaten wurde der Leitfaden nun aktualisiert. Die 2. Version erscheint im Juli 2023.

## Neue Studiendaten

### Bempedoinsäure

Es gibt weiterhin keine aussagekräftigen Studiendaten dazu, ob Bempedoinsäure kardiovaskuläre Ereignisse verhindert, wenn es zusätzlich zu Statinen in mindestens niedriger Standarddosis gegeben wird. Die bislang größten Studien CLEAR Harmony (1) und CLEAR Wisdom (2) waren nicht ausreichend gepowert und zu kurz, um kardiovaskuläre Endpunkte zu beurteilen.

Für die Monotherapie mit Bempedoinsäure liegen seit März 2023 die Studienergebnisse aus CLEAR Outcomes (3) vor. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie erhielten etwa 14.000 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder manifesten kardiovaskulären Erkrankungen über 3,3 Jahren entweder Bempedoinsäure oder Placebo. Die Studienteilnehmer nahmen keine Statine oder nur Statine in sehr niedriger Dosis (z. B. weniger als 10 mg Atorvastatin oder Simvastatin) ein, weil sie anamnestisch mindestens ein Statin nicht vertragen hatten. Bempedoinsäure reduzierte bei diesen Patienten weder die Gesamtmortalität noch die kardiovaskuläre Mortalität. Das Risiko für Schlaganfälle wurde nicht signifikant beeinflusst. Unter Bempedoinsäure traten geringfügig seltener Myokardinfarkte auf: Durchschnittlich mussten 91 Patienten über 3,3 Jahre Bempedoinsäure erhalten, um 1 Myokardinfarkt zu verhindern. Subgruppenanalysen zeigten eine ähnliche Wirksamkeit bei Patienten, die begleitend Statine in sehr niedriger Dosis einnahmen. Dagegen scheinen Patienten, die bereits Ezetimib erhalten, von der zusätzlichen Therapie mit Bempedoinsäure kaum zu profitieren. Bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen war ein Nutzen nicht zu belegen, für Teilnehmer aus europäischen Ländern zumindest zweifelhaft. In der Studie CLEAR Outcomes waren Muskelbeschwerden unter Bempedoinsäure nicht gehäuft. Es traten jedoch vermehrt Gichtanfälle (1 zusätzlicher Fall bei 100 Patienten), Gallensteine (1 zusätzlicher Fall bei 100 Patienten), renale Ereignisse (1 zusätzlicher Fall bei 34 Patienten) und Transaminasen-Erhöhungen (1 zusätzlicher Fall bei 66 Patienten) auf.

Die Studienautoren bezeichnen die untersuchte Patientengruppe als „statinintolerant“. Für den Studieneinschluss war allerdings eine von den Patienten selbst berichtete Unverträglichkeit eines ersten Statins jeglicher Dosis ausreichend. Diese sehr weitgefaste Definition der Statinintoleranz entspricht nicht der üblichen Verwendung des Begriffs. Aus Sicht der AkdÄ setzt die Diagnose einer „Statinintoleranz“ voraus, dass mindestens zwei verschiedene Statine auch in niedriger Dosierung nicht vertragen wurden.

**Einhart, N.**

**Wille, H.**

## Literatur

- 1 Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al.: Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022-1032.
- 2 Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al.: Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1780-1788.
- 3 Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al.: Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353-1364.

### Wirksamkeit von Statinen in der Primärprävention

Der Leitfaden berücksichtigt jetzt auch den 2022 aktualisierten Review der USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) (4) zur Statintherapie in der Primärprävention (22 RCTs,  $n = 90.624$ , durchschnittliche Dauer 3,3 Jahre). Im Vergleich zum USPSTF-Report von 2016 (5) schließt der aktuelle Review drei zusätzliche Studien ein: eine 2019 publizierte, kleinere Studie zu Patienten mit rheumatoider Arthritis (TRACE RA (6)) und zwei große, ältere Studien aus dem Jahr 2002 (PROSPER (7) und ALLHAT-LLT (8)), für die laut USPSTF erst 2022 separate Daten für diejenigen Teilnehmer vorlagen, die Statine zur Primärprävention erhielten. Die Studien ALLHAT-LLT und PROSPER fanden keinen bzw. sogar einen numerisch negativen Effekt von Statinen auf die Sterblichkeit und das Risiko für Schlaganfälle. Diese Studienergebnisse hatten einen relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse: Die USPSTF fand 2022 eine insgesamt geringere relative Risikoreduktion hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Sterblichkeit und der Schlaganfälle. Die geringere Risikoreduktion ist durch den hohen Cross-over in der Studie ALLHAT-LLT und die Einschlusskriterien der Studie PROSPER erklärbar. In der Studie ALLHAT-LLT nahmen im Studienverlauf fast ein Drittel der Patienten des Kontrollarms entgegen ihrer ursprünglichen Zuteilung Statine ein. Die Studie PROSPER untersuchte nur Patienten über 70 Jahren. Mit einem Durchschnittsalter von 75 Jahren gehörten die Studienteilnehmer in PROSPER zu einer Patientengruppe, bei denen eine verminderte bis fehlende Wirksamkeit der Statintherapie bereits aus Subgruppenanalysen bekannt ist. Aus Sicht der AkdÄ ist deshalb davon auszugehen, dass der aktuelle USPSTF-Report bei Patienten unter 70 Jahren das Ausmaß der relativen Risikoreduktion durch Statine eher unterschätzt.

### Verträglichkeit von Statinen

Auf Basis individueller Patientendaten berücksichtigte eine neue Analyse der CTT (Cholesterol Treatment Trialists) (9) nicht nur Fälle von „Myalgie“ (Muskelschmerz), sondern auch von „Wadenschmerz, Muskelkrämpfen, muskuloskelettalen Schmerzen und Muskelschwäche“. Moderat dosierte Statine erhöhten geringfügig das Risiko für solche Muskelbeschwerden, wobei der weitaus überwiegende Anteil der Muskelbeschwerden (94 %) nicht durch die Statintherapie verursacht war: In der gepoolten Analyse von 16 RCTs ( $n = 95.890$ ) trat im ersten Behandlungsjahr ein zusätzlicher Fall von Muskelbeschwerden bei 100 Patienten mit moderat dosierten Statinen auf (moderat dosierte Statine vs. Placebo: 18 % vs. 17 %, RR 1,07; 95 % CI 1,03–1,10). Im weiteren Studienverlauf klagten Patienten unter moderat dosierten Statinen nicht mehr häufiger über Muskelbeschwerden als unter Placebo. Bei einer Intensivierung der Statintherapie ist laut CTT-Analyse häufiger mit Muskelbeschwerden zu rechnen als unter moderat dosierten Statinen (1 zusätzlicher Fall von Muskelbeschwerden unter Hochdosistherapie im Vergleich zu moderat dosierten Statinen pro 76 Patienten).

### Neue Formate

Mit der 2. Version des Leitfadens werden auch neue Materialien zur Verfügung gestellt: ein Fact Sheet, das für Kliniker auf zwei DIN A4 Seiten die wichtigsten Informationen des Leitfadens zusammenfasst, und zwei Patienteninformatoren, um das ärztliche Aufklä-

4 Chou R, Cantor A, Dana T et al.: Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis no. 219. AHRQ Publication No. 22-05291-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2022.

5 Chou R, Dana T, Blazina I et al.: Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 139. AHRQ Publication no. 14-05206-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.

6 Kitas GD, Nightingale P, Armitage J et al.: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1437-1449.

7 Shepherd J, Blauw CJ, Murphy MB et al.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.

8 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.

9 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration: Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet* 2022; 400: 832-845.

zungsgespräch zu unterstützen. Die Patienteninformationen richten sich an Patienten mit Diabetes („Ich habe Diabetes: Brauche ich ein Statin?“) und an Patienten, die vor der Entscheidung stehen, ihre bisherige Statintherapie zu intensivieren („Ich bekomme ein Statin: Wäre ein stärkeres Statin besser für mich?“). Eine weitere Patienteninformation wird gemeinsam mit dem ÄZQ (ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin) zum Thema Primärprävention erstellt („An sich bin ich gesund – brauche ich trotzdem ein Statin?“). Alle Informationen werden unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) verfügbar sein.

#### **Interessenkonflikte**

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart, Berlin  
natascha.einhart@baek.de

Dr. med. Hans Wille, Bremen

# Asthma bronchiale: SMART-Präparate bereits bei Bedarf

Sowohl die Systematik der Schweregrad-Einteilung des Asthmas bronchiale als auch die daran orientierten Therapieempfehlungen sind ständig im Wandel. Schon einige Zeit etabliert war das Konzept der „single maintenance and reliever therapy“ (SMART) mit Fixkombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und Formoterol. In diesem Beitrag wird auf die relativ neue Anwendung dieses medikamentösen Prinzips als Bedarfstherapie bei bis zu moderatem Asthma eingegangen – und auf die Konsequenzen für die Stufeneinteilung.

Über Jahrzehnte blieb das Stufenschema der medikamentösen Behandlung des Asthmas bronchiale bei Erwachsenen relativ unverändert. Die erste Stufe stellte die Bronchodilatation bei Bedarf mit schnellwirkenden  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten dar. Dazu gehören alle kurzwirksamen  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten (SABA) und der langwirksame  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonist (LABA) Formoterol. Ab Stufe 2 wurde eine entzündungshemmende Erhaltungstherapie mit einem ICS eingeleitet, ab Stufe 3 wurde ein LABA als Erhaltungstherapie ergänzt. In den Stufen 4 und 5 wurden die Dosierungen sukzessive erhöht, weitere Bronchodilatoren, orale Kortikosteroide und zuletzt Immunitätskörper hinzugenommen. Die Bedarfstherapie wurde stufenübergreifend mit einem SABA oder mit Formoterol beibehalten.

Zumindest in den Stufen 1 bis 3 ist nun alles anders. Gemäß den aktuellen Versionen der einschlägigen Leitlinien wie Global Initiative for Asthma (GINA) oder NVL Asthma  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten zusammen mit ICS gegeben, vorzugsweise in fixer Kombination (1;2).

## Fixkombinationen als SMART-Konzept

Bereits vor einigen Jahren wurde ab Stufe 3 die Fixkombination aus niedrig dosiertem ICS und Formoterol zu sowohl Erhaltungs- als auch Bedarfstherapie eingeführt. Diese therapeutische Strategie wird als SMART-Konzept bezeichnet und gilt inzwischen als etabliert. Das Akronym steht für „single inhaler maintenance and reliever therapy“. Genaugenommen gilt die Bezeichnung SMART nicht ab, sondern nur für die Stufe 3, da ab Stufe 4 das „single“ nicht mehr zutrifft. Die Zulassung für die kombinierte Bedarfs- und Erhaltungstherapie gilt nämlich nur für die Fixkombination aus Formoterol und niedrig dosiertem ICS. Ab Stufe 4 ist ICS in höherer Dosierung erforderlich, was den Einsatz eines zweiten Inhalators nötig macht.

## Fixkombinationen noch früher

Die aktuellen Novellierungen der Leitlinien gehen noch weiter. ICS/Formoterol-Fixkombinationen sollen nun bereits in den Stufen 1 und 2 bei Auftreten von Asthmasymptomen gegeben werden, in der Wahrnehmung des Patienten also als Bedarfstherapie. Zum einen soll dies die Gefahr des Übergebrauchs an  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten reduzieren, zum anderen soll frühzeitig der Einsatz von ICS sichergestellt werden, was dann gegen die erste Erwartung zu einem Einspareffekt von ICS führt. Am Rande sei angemerkt, dass dieser Einsatz bisher nicht in die Zulassungstexte eingeflossen, also als Off-Label-Use einzustufen ist. Sowohl GINA als auch die NVL bevorzugen diese Vorgehensweise. Während die NVL die traditionelle alleinige Gabe eines SABA bei Bedarf in Stufe 1 noch akzeptiert, rät GINA ausschließlich zur kombinierten Gabe („Take ICS whenever SABA taken.“).

Püntmann, I.

Mühlbauer, B.

## Literatur

- 1 Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention: <https://gin.asthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (letzter Zugriff: 23. Juni 2023). Updated 2022.
- 2 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002\\_S3\\_Asthma\\_2020-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002_S3_Asthma_2020-09.pdf) (letzter Zugriff: 23. Juni 2023). AWMF-Register-Nr.: nvl-002; September 2020.

### ... und dann waren's nur noch vier

Bei genauer Betrachtung löst diese Behandlungsstrategie die bisherige scharfe Trennung zwischen den Stufen 1, 2 und 3 des therapeutischen Stufenschemas auf. Eine rein auf akute Symptomverbesserung abzielende Bedarfsbehandlung gibt es nicht mehr, da der entzündungshemmende Effekt des Kortikosteroidanteils in den Kombinationspräparaten länger anhält. Deshalb beschreibt der Begriff Bedarfstherapie nicht mehr das Behandlungsziel der Arzneimittel, sondern den Zeitpunkt bzw. die Frequenz ihrer Anwendung. Die Stufen 1 und 2 unterscheiden sich nun in der Therapie nicht mehr, Stufe 3 ist die erste Stufe mit einer regelmäßigen Verabreichung von niedrig dosiertem ICS und Formoterol. Wenn dieses Kombinationspräparat zusätzlich zu seiner regelmäßigen Verabreichung („Erhaltungstherapie“) auch als Bedarfstherapie eingesetzt wird, entspricht das dem SMART-Konzept. Am Ende wird so aus dem fünfstufigen Behandlungsschema ein vierstufiges. Für Patienten und Therapeuten vereinfacht sich dadurch die Therapie bis zur Stufe 3 erheblich, da nur noch ein Inhalator angewendet werden muss.

### Zulassungen der Fixkombinationen

Auf den ersten Blick in die Fachinformationen erscheint keines der ICS/Formoterol-Fixkombinationen für die Bedarfstherapie oder das SMART-Konzept zugelassen. Laut Fachinformationen besteht bezüglich Asthma folgende Zulassung (Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete): *„Das Kombinationsarzneimittel [...] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter für die regelmäßige Behandlung von Asthma eingesetzt, wenn die Anwendung eines ICS und eines LABA in Kombination angezeigt ist – bei Patienten, die mit ICS und SABA zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind – oder bei Patienten, die bereits mit ICS und LABA in Kombination ausreichend eingestellt sind.“*

Im Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung der Fachinformationen der niedrig dosierten Budesonid- und Beclometason/Formoterol-Fixkombinationen findet sich allerdings folgende Angabe wieder: *„Das Kombinationsarzneimittel [...] wird zur regelmäßigen Erhaltungstherapie und zur Bedarfstherapie bei Auftreten von Symptomen angewendet.“*

Demzufolge ist die Zulassung für das SMART-Konzept für die folgenden Dosierungen gegeben (bezogen auf abgemessene bzw. abgegebene Menge): Formoterol 6 µg bzw. 4,5 bis 5,5 µg, Budesonid 100 bis 200 µg bzw. 80 bis 194 µg, Beclometason 100 µg bzw. 81 bis 85 µg (siehe Tabelle 1). Die höher dosierten Fixkombinationen und die Fixkombination Fluticason/Formoterol sind nur für die Erhaltungstherapie von Asthma bronchiale zugelassen. Zu dem langwirksamen Salmeterol sei angemerkt, dass es mit seinem Wirkungseintritt nach 10 bis 20 Minuten kein schnellwirkender β<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonist wie SABA und Formoterol ist, die bereits 1 bis 3 Minuten nach Inhalation wirken. Daher sind Salmeterol und die Fluticason/Salmeterol-Fixkombination nur für die Erhaltungstherapie geeignet.

Tabelle 1: Verfügbare ICS/Formoterol-Fixkombinationen

Handelsname	Inhalatortyp	Abgegebene Menge* [in µg]		Abgemessene Menge** [in µg]		Zulassung*** zur Bedarfstherapie bzw. für SMART
		Budesonid	Formoterol	Budesonid	Formoterol	
<b>Wirkstoffe</b>		<b>Budesonid</b>	<b>Formoterol</b>	<b>Budesonid</b>	<b>Formoterol</b>	
Bufo Easyhaler	Pulver	80	4,5	100	6	ja
Symbicort Turbohaler	Pulver	80	4,5	100	6	ja
Pulmelia	Pulver	97	5,5	100	6	ja
Airbufo Forspiro	Pulver	160	4,5	194,7	6,1	ja
Bufo Easyhaler	Pulver	160	4,5	200	6	ja
Bufo Easyhaler	Pulver	160	4,5	200	6	ja
Duosp Spiromax	Pulver	160	4,5	200	6	ja
Symbicort Turbohaler	Pulver	160	4,5	200	6	ja
Pulmelia	Pulver	194	5,5	200	6	ja
Airbufo Forspiro	Pulver	320	9	346,3	10,8	nein
Bufo Easyhaler	Pulver	320	9	400	12	nein
Duosp Spiromax	Pulver	320	9	400	12	nein
Symbicort Turbohaler	Pulver	320	9	400	12	nein
Pulmelia	Pulver	380	11	400	12	nein
		<b>Beclometason</b>	<b>Formoterol</b>	<b>Beclometason</b>	<b>Formoterol</b>	
Foster Nexthaler	Pulver	81,9	5	100	6	ja
Kantos Nexthaler	Pulver	81,9	5	100	6	nein
Formodual	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Foster	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Inuvair	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Kantos	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Luforbec	Dosieraerosol	84,6	5	100	6	ja
Formodual Nexthaler	Pulver	158,8	4,9	200	6	nein
Foster Nexthaler	Pulver	158,8	4,9	200	6	nein
Kantos Nexthaler	Pulver	158,8	4,9	200	6	nein
Formodual	Dosieraerosol	177,7	5,1	200	6	nein
Foster	Dosieraerosol	177,7	5,1	200	6	nein
Inuvair	Dosieraerosol	177,7	5,1	200	6	nein
Kantos	Dosieraerosol	177,7	5,1	200	6	nein
		<b>Fluticason</b>	<b>Formoterol</b>	<b>Fluticason</b>	<b>Formoterol</b>	
Flutiform	Dosieraerosol	46	4,5	50	5	nein
Flutiform	Dosieraerosol	115	4,5	125	5	nein
Flutiform	Dosieraerosol	230	9	250	10	nein

\* über das Mundstück abgegebene Menge (=inhalierte Menge).  
\*\* im Behältnis (bzw. Blister) abgemessene Menge bzw. aus dem Ventil abgegebene Menge.  
\*\*\* Zulassung entsprechend aktueller Fachinformation, unter Berücksichtigung der Angaben im Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete und 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.  
Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15.06.2023.

## Evidenz

Die verfügbare externe Evidenz zur medikamentösen Therapie des Asthma bronchiale ist unübersichtlich. Die klinischen Studien sind heterogen in den gewählten Endpunkten, Komparatoren (Wirkstoffe, Wirkstoffkombinationen, Dosierungen, Verabreichungsintervalle) und Patientenkollektiven (Alter, Asthma-Schweregrade, Asthma-Kontrolle). Dies macht eine vergleichende Bewertung des therapeutischen Stellenwertes der Einzelsubstanzen und Wirkstoffkombinationen nahezu unmöglich. Diese Heterogenität spiegelt sich entsprechend in den älteren wie auch aktuellen systematischen Reviews und Übersichtsarbeiten wider (3-13). Die Kernbotschaften dieses Artikels stützen sich auf die zitierten Leitlinien NVL Asthma 2020 (2) und GINA 2022 (1), die in ihren Therapieempfehlungen einen pragmatischen Ansatz verfolgen.

## Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Isabel Püntmann, Bremen  
i.puentmann@pharmakologie-bremen.de

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen

- 3 Cates CJ, Lasserson TJ: Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 1: CD007085.
- 4 Braido F, Baiardini I, Compalati E et al.: Towards the Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system: methods and results of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy research. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 361-374.
- 5 Czarnecka K, Chapman KR: The clinical impact of single inhaler therapy in asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1006-1013.
- 6 Cates CJ, Karner C: Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 4: CD007313.
- 7 Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G: Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 12: CD009019.
- 8 Wang G, Zhang X, Zhang HP et al.: Corticosteroid plus  $\beta_2$ -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2017; 18: 203.
- 9 Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E et al.: Association of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1485-1496.
- 10 Rogliani P, Ritondo BL, Ora J et al.: SMART and as-needed therapies in mild-to-severe asthma: a network meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000625.
- 11 Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S et al.: Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5: CD013518.
- 12 Park HJ, Huh JY, Lee JS et al.: Comparative efficacy of inhalers in mild-to-moderate asthma: systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12: 5949.
- 13 Beasley R, Harrison T, Peterson S et al.: Evaluation of budesonide-formoterol for maintenance and reliever therapy among patients with poorly controlled asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e220615.

# Hepatitis bei einem Kind nach Therapie einer Bronchitis mit Amoxicillin/Clavulansäure

## Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall eines zehnjährigen Mädchens gemeldet, das nach Einnahme von Amoxicillin/Clavulansäure an einer akuten Hepatitis erkrankte. Das bislang gesunde Kind hatte aufgrund einer Bronchitis über sieben Tage Amoxicillin/Clavulansäure 400/57 mg in einer Dosierung von 3 x 5 ml (entspricht 3 x 400/57 mg) erhalten. Etwa drei Wochen später traten cholestatische Symptome auf: Pruritus, Sklerenikterus, bierbrauner Urin, entfärbter Stuhl. Zur Abklärung erfolgte eine stationäre Aufnahme.

Das Labor zeigte eine deutliche Erhöhung der Cholestaseparameter (gamma-GT: 501 U/l, Gesamtbilirubin: 4,4 mg/dl, alkalische Phosphatase 540 U/l) und der Transaminasen (ALT: 611 U/l, AST: 247 U/l). Sonographisch stellte sich eine leichte Hepatomegalie und ein auf 12 mm erweiterter Ductus hepatocholedochus dar. Eine Virushepatitis konnte bei negativen Antikörpertitern ausgeschlossen werden. Es gab keinen Hinweis auf eine Autoimmunhepatitis (ANA-Screening und Leber-Nieren-Mikrosomen-Antikörper negativ), einen Morbus Wilson (Coeruloplasmin im Normbereich) oder einen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel.

Während des Krankenhausaufenthaltes zeigte sich eine spontane Besserungstendenz der Cholestaseparameter und Transaminasen bei allerdings weiterhin deutlicher Erhöhung (beispielsweise ALT: 332 U/L). Etwa einen Monat nach Beginn der Symptomatik erfolgte eine Leberbiopsie. Diese zeigte eine gemischtzellige Infiltration der Portalfelder, die vereinbar mit einer autoimmunen oder medikamentös-toxischen Genese erschien. Eine daraufhin veranlasste Immununtersuchung der Schnitte sprach aufgrund der geringen Anzahl von Immunzellen gegen eine Autoimmunhepatitis.

Nach der Leberbiopsie wurde eine Therapie mit Prednisolon eingeleitet (100 mg i.v. über drei Tage, dann 50 mg per os über zwei Wochen, anschließend Reduktion auf 25 mg per os). Hierunter kam es zu einer allmählichen weiteren Besserung der Cholestaseparameter und Transaminasen.

## Arzneimittel und Krankheitsbild

Hepatitis und cholestatischer Ikterus sind bekannte Nebenwirkungen von Amoxicillin/Clavulansäure, wurden aber bei Kindern bislang sehr selten beschrieben. Laut Fachinformation ist bei respiratorischen Erkrankungen die Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure beschränkt auf die akute bakterielle Sinusitis, die akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis und die ambulant erworbene Pneumonie (1). Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin rät bei einer akuten unkomplizierten Bronchitis bei Patienten ohne chronische Lungenerkrankung generell von einer Antibiotikatherapie ab, da diese nahezu immer viral bedingt ist (2). Bei einer leichten, ambulant erworbenen Pneumonie wäre ein Aminopenicillin (ohne Kombination mit einem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor) Mittel der ersten Wahl.

Auch die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte empfehlen bei akuter Bronchitis neben einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr nur die Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen, da in den allermeisten Fällen keine antibiotische Therapie erforderlich ist (90 %). Für den Fall, dass anhaltendes

Einhart, N.

Rascher, W.

Okko, S.

## Literatur

1 1 A Pharma GmbH: Fachinformation „AmoxiClav 400/57 TS - 1 A Pharma®“. Stand: Februar 2022.

2 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin: Klug entscheiden: Eine akute unkomplizierte Bronchitis bei Patienten ohne chronische Lungenerkrankung soll nicht mit einem Antibiotikum behandelt werden: [https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/detailansicht?tx\\_news\\_pi1%5Baction%5D=detail&tx\\_news\\_pi1%5Bnews%5D=175&cHash=c2c02f2882813ac01359a7058399b0aa](https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/detailansicht?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&tx_news_pi1%5Bnews%5D=175&cHash=c2c02f2882813ac01359a7058399b0aa). Letzter Zugriff: 31. Mai 2023.

Fieber > 39° C über mehr als drei Tage besteht oder ein erneuter Fieberanstieg nach Entfieberung über mehr als 24 Stunden auftritt, kann bei erhöhten Entzündungszeichen eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin 50 mg/kg pro Tag in zwei bis drei Einzelgaben indiziert sein (3).

### Bewertung der Kausalität

Aufgrund der erfolgten Ausschlussdiagnostik und dem pathologischen Befund ist am ehesten von einer medikamentös-toxischen Hepatitis auszugehen. Das Kind erhielt außer Amoxicillin/Clavulansäure keine weitere medikamentöse Therapie. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Hepatitis und der Einnahme von Amoxicillin/Clavulansäure erscheint deshalb sehr wahrscheinlich.

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (4) finden sich zum 10.05.2023 633 Meldungen zu Hepatitis unter Amoxicillin/Clavulansäure. Die überwiegende Mehrheit dieser Fälle betrifft Erwachsene, zu pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren wurden einige wenige Verdachtsfälle gemeldet. Grundsätzlich lassen diese Zahlen keine Aussage über die tatsächliche Inzidenz der jeweiligen Nebenwirkung zu. Zudem lässt sich ohne eine vertiefende Analyse ein kausaler Zusammenhang zwischen der Reaktion und dem Arzneimittel nicht herstellen.

### Fazit für die Praxis

Unter Amoxicillin/Clavulansäure kann es zu einer arzneimittelinduzierten Hepatitis kommen. Bei ansonsten gesunden Patienten mit unkomplizierten respiratorischen Infekten ist keine Antibiotikatherapie erforderlich.

### Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

3 Simon A, Tennebaum T, Huppertz HI et al.: Diagnose und Therapie von Atemwegsinfektionen (ohne ambulant erworbene Pneumonie) bei ambulant behandelten Kindern ohne schwerwiegende Grunderkrankung. Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (DGKJ), der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ) und des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ). Monatsschr Kinderheilkd 2017; 165: 711-724.

4 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: <https://www.adrreports.eu/de/index.html>. Letzter Zugriff: 10. Mai 2023.

Dr. med. Natascha Einhart, Berlin;  
Natascha.Einhart@baek.de

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen

Dr. med. dent. Salma Okko, Rheinbach

# Suizidgedanken unter Malariaprophylaxe

## Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall einer 50-jährigen Patientin berichtet, die zur Malariaprophylaxe ein Kombinationspräparat aus Atovaquon und Proguanil (Malarone®) in der empfohlenen Dosierung von einer Tablette pro Tag (250 + 100 mg) einnahm. Nach dreitägiger Einnahme traten über vier Nächte nächtliche Suizidgedanken auf. Die Patientin beendete dann selbständig die Einnahme, und die Suizidgedanken sistierten ohne Folgeschaden. Anamnestisch bestanden keine depressiven oder anderweitig psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte. Die Patientin nahm drei andere Arzneimittel (L-Thyroxin, Candesartan und Pantoprazol) seit Jahren, für die allerdings keine Wechselwirkungen mit Malarone® und auch kein besonderes Risiko für Suizidalität bekannt sind.

## Arzneimittel

Malarone® ist ein Kombinationsarzneimittel mit den Wirkstoffen Atovaquon und Proguanil und ist gegenüber Blutschizonten sowie gegenüber hepatischen Schizonten von Plasmodium falciparum (Malaria tropica) wirksam. Das Arzneimittel ist zugelassen zur Prophylaxe der Malaria tropica und zur Behandlung von akuter, unkomplizierter Malaria tropica (1).

## Bewertung der Kausalität

Suizidgedanken sind ein grundsätzlich ernstzunehmendes Symptom, wenngleich die Korrelation von Suizidgedanken und Suizidhandlungen/Suiziden nicht so stark ist, wie intuitiv zumeist angenommen wird. Zur Risikoabschätzung kommt es unter anderem auf die Charakteristik der Suizidgedanken an: drängend? konkret? ich-fremd? Hierzu fehlen die Angaben im vorliegenden Bericht. Andererseits ist zu beachten, dass Suizidgedanken und Suizide auch unabhängig von Arzneimitteleinnahme häufig sind. In Deutschland nehmen sich im Durchschnitt jeden Tag knapp 30 Menschen das Leben (2); die Zahl der Suizidversuche und erst recht von Menschen mit Suizidgedanken ist noch sehr viel höher. Es besteht auch nur eine teilweise Korrelation von Depressionen/depressiver Symptomatik und Suizidgedanken/-handlungen. Auch schwere Depressionen können ohne Suizidalität bleiben, und Suizidgedanken oder -handlungen wiederum unabhängig von einer depressiven Erkrankung auftreten.

Im Zusammenhang mit der berichteten Nebenwirkung (nächtliche Suizidgedanken), die nicht in der Fachinformation aufgeführt ist, ist relevant, dass ungewöhnliche Träume und Depression als häufige Nebenwirkung von Malarone® bekannt und in der Fachinformation angegeben sind (1).

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (3) finden sich zum 23.05.2023 zu der Fixkombination Atovaquon und Proguanil 475 Meldungen von psychiatrischen Nebenwirkungen, u. a. 289 Verdachtsberichte über Schlafstörungen oder abnormale Träume und 101 Berichte über Depression oder depressive Symptomatik. Ferner werden berichtet: 5 vollendete Suizide, 3 absichtliche Selbstverletzungen, 9 Verdachtsfälle von Suizidversuchen/suizidalem Verhalten und 16 Verdachtsfälle von Suizidgedanken. Grundsätzlich lassen diese Zahlen keine Aussage über die tatsächliche Inzidenz der jeweiligen Nebenwirkung und auch nicht über einen möglichen kausalen

Bschor, T.

## Literatur

1 Fachinformation Malarone® Filmtabletten. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Stand: September 2020.

2 Statistisches Bundesamt: Todesursachen: Suizide: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/suizide.html>. Letzter Zugriff: 22. Mai 2023.

3 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: <https://www.adrreports.eu/de/index.html>. Letzter Zugriff: 22. Mai 2023.

Zusammenhang mit dem Arzneimittel zu, zumindest nicht ohne weitergehende Daten und wissenschaftliche Analysen.

Wie stets bei Einzelfallberichten (ohne Reexposition) ist ein kausaler Zusammenhang von Nebenwirkung und Arzneimitteleinnahme nicht beweisbar. Im vorliegenden Fall erscheint ein kausaler Zusammenhang der Suizidgedanken der Patientin mit der Einnahme des Kombinationspräparats aber wahrscheinlich. Die Suizidgedanken traten in engem zeitlichem Zusammenhang mit Beginn der Medikation (nach drei Tagen) auf und es ist anzunehmen, dass sie sich erstmals im Leben einstellten. Die Patientin reagierte eigenständig adäquat und setzte das lediglich zur Prophylaxe verordnete Medikament ab, wodurch die Nebenwirkung folgenlos verschwand.

Wahrscheinlich ist, dass die als nächtliche Suizidgedanken berichtete Nebenwirkung in Zusammenhang mit den sehr häufigen und gut bekannten Störungen des Schlafs unter Malarone® stehen oder sogar als eine spezielle Ausdrucksform der Schlafstörungen zu bezeichnen sind. Deutlich relevanter als Suizidgedanken sind Suizide – hierüber finden sich in der EudraVigilance-Datenbank nur fünf Berichte unter Atovaquon/Proguanil, sodass offen bleibt, ob es sich hierbei – angesichts der Häufigkeit von Suiziden – lediglich um eine zufällige zeitliche Korrelation mit der Einnahme der Fixkombination handelt.

### Fazit für die Praxis

Patientinnen und Patienten, die die Fixkombination aus Atovaquon und Proguanil (Malarone® und Generika) zur Malariatherapie und -prophylaxe einnehmen, sollten auf mögliche psychiatrische Nebenwirkungen wie unter anderem Schlafstörungen (ungewöhnliche Träume, Alpträume), Angstgefühl und Halluzinationen hingewiesen werden. Wenn sie an psychiatrischen Erkrankungen leiden, empfiehlt sich eine vertiefte Aufklärung. Eine grundsätzliche Aufklärungspflicht über Suizidalität als mögliche Nebenwirkung lässt sich aus den bekannten Fakten nicht ableiten. Im Einzelfall sollte aber abgewogen werden, ob zumindest die allgemeine Information, dass Suizidgedanken auch durch Medikamente ausgelöst werden können, erfolgen sollte. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen unter Atovaquon und Proguanil oder anderen Arzneimitteln sollten der AkdÄ mitgeteilt werden.

### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin  
t@bschor.de

# Miracle Mineral Supplement: akzidentelle Ingestion durch ein Kleinkind

## Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall eines 2,5-jährigen Jungen berichtet, der versehentlich eine 25%ige Natriumchlorit-Lösung einnahm. Die Lösung war dem Großvater als „Darmkur“ von einem Heilpraktiker empfohlen worden. Zwar hatte der Junge noch versucht, die Lösung wieder auszuspuken, dies gelang aber nicht oder nur teilweise. Zeitnah setzten Erbrechen und Durchfall ein und der Zustand des Kindes verschlechterte sich rapide. Bei Aufnahme im Krankenhaus zeigte sich bereits ein grau-fahles Hautkolorit, Lippenzyanose und eine Sauerstoffsättigung von 67 %. Das Kind musste intubiert werden. In der Blutgasanalyse zeigte sich eine ausgeprägte Methämoglobinämie, die mit Methylenblau und Ascorbinsäure behandelt wurde. Zudem wurden aufgrund einer hämolytischen Anämie Erythrozytenkonzentrate transfundiert. In der Ösophagogastroduodenoskopie am nächsten Tag war die Magenschleimhaut komplett mit blutigen Erosionen überzogen. Im späteren Verlauf wurde zudem von einer Aspirationspneumonie ausgegangen, sodass eine Antibiose mit Piperacillin und Tazobactam i.v. über fünf Tage erfolgte. Nach klinischer Restitution konnte das Kind entlassen werden.

## Natriumchlorit-Lösung

Natriumchlorit ( $\text{NaClO}_2$ ) – nicht zu verwechseln mit dem Kochsalz Natriumchlorid ( $\text{NaCl}$ ) – ist das Natriumsalz der Chlorigen Säure. Es wird als Bleich- und Desinfektionsmittel verwendet.

Unter dem Namen Miracle Mineral Supplement oder Master (bzw. Miracle) Mineral Solution (MMS) wird eine 28%ige Natriumchlorit-Lösung zusammen mit einem „Aktivator“ (Citronensäure-, Milchsäure- oder Salzsäure-Lösung) vertrieben (1). Durch die Zugabe des „Aktivators“ entstehen Chlordioxid (ein giftiges Gas mit stechendem, chlorähnlichem Geruch) und Natriumchlorat. Die Anwendung erfolgt per os, als rektale Einläufe oder Bäder. MMS wird seit Jahren als Wunder- und Allheilmittel für diverse Erkrankungen wie Autismus, Malaria, Krebserkrankungen, AIDS und Alzheimer beworben. Im Rahmen der COVID-19-Pandemie geriet MMS erneut verstärkt in den Fokus, nachdem es Berichte über angebliche Studien und Behandlungserfolge gegeben hatte (2).

Die Wirksamkeit der Behandlung ist für keine einzige Erkrankung in klinischen Studien belegt. Es fehlt zudem jegliche Plausibilität eines möglichen Wirkmechanismus, bei dem selektiv nur Pathogene eliminiert werden sollen, ohne dass gesundes menschliches Gewebe angegriffen und geschädigt wird (3).

Nach der Einnahme von MMS können unter anderem Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auftreten, die zu lebensbedrohlicher Dehydratation und Nierenversagen führen können. Weiterhin kann es zu Haut- und Schleimhautreizungen bis hin zu Verätzungen kommen. Auch Augenverletzungen sowie Atemwegsbeschwerden sind durch die Gasbildung möglich (3;4). Den Giftnotrufzentralen liegen Fälle von Erbrechen, Atemstörungen und Hautverätzungen bei der Einnahme von MMS vor (1;4). Das GIZ-Nord (zuständig für Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein) registrierte zwischen 2010 und 2020

Dicheva-Radev, S.

Mühlbauer, B.

## Literatur

- 1 März S: Darum geht es bei Chlordioxid und MMS: <https://medwatch.de/alternativmedizin/medwatch-check-darum-sind-chlordioxid-und-mms-gefaehrlich/> (letzter Zugriff: 23. Mai 2023). Med-Watch-Check XXL. Stand: 21. November 2022.
- 2 Verbraucherzentrale Nordrhein-Westfalen: Miracle Mineral Supplement (MMS): Erhebliche Gesundheitsgefahr: <https://www.verbraucherzentrale.nrw/wissen/lebensmittel/nahrungsergaenzungsmittel/miracle-mineral-supplement-mms-erhebliche-gesundheitsgefahr-11044> (letzter Zugriff: 23. Mai 2023). Stand: 22. März 2023.
- 3 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): BfR rät von der Einnahme des Produkts „Miracle Mineral Supplement“ („MMS“) ab: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/bfraet-von-der-einnahme-des-produkts-miracle-mineral-supplement-mms-ab.pdf> (letzter Zugriff: 23. Mai 2023). Stellungnahme Nr. 025/2012 vom 2. Juli 2012.
- 4 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte stuft zwei „Miracle Mineral Supplement“-Produkte als zulassungspflichtig und bedenklich ein: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2015/pm3-2015.html> (letzter Zugriff: 23. Mai 2023). Pressemitteilung 3/15 vom 26. Februar 2015.

98 Vergiftungen mit Chlordioxid und MMS. Beim Giftinformationszentrum Erfurt (zuständig für Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen) gab es zwischen 2011 und 2021 52 Meldungen über Vergiftungen mit MMS (1).

### Warnungen vor MMS

Mehrere Gesundheitsbehörden (u. a. in den USA, in der Schweiz, Kanada, Großbritannien) haben in den letzten Jahren vor MMS gewarnt und teilweise auch konkrete Maßnahmen zum Verbraucherschutz ergriffen (1;3;4). Im Juli 2012 riet das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) dringend von dem Verzehr und der Verwendung von MMS ab (3).

Im Februar 2015 stufte das BfArM zwei MMS-Produkte als zulassungspflichtig ein (4). Diese galten als sogenannte Präsentationsarzneimittel, weil der Hersteller eindeutige Heilversprechen mache und arzneiliche Zweckbestimmungen angebe. Weiterhin würden genaue Dosierungsangaben und Hinweise auf die Möglichkeit starker Nebenwirkungen wie Durchfall und Übelkeit angegeben sowie Verweise auf das Buch „Der Durchbruch“ von Jim Humble, in dem Anwendung und Wirksamkeit von MMS etwa bei Malaria und Krebs beschrieben werden. Dies bedeutet, dass die Produkte als Arzneimittel zugelassen werden müssten und dann nur auf den Markt gebracht werden dürften, wenn der pharmazeutische Unternehmer die Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit dieser nachgewiesen hat.

Zusätzlich stufte das BfArM beide Produkte als bedenkliche Arzneimittel nach § 5 Arzneimittelgesetz ein, weil mit der Einnahme schädliche Wirkungen verbunden sind, die über ein vertretbares Maß hinausgehen.

### Bewertung der Kausalität

Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Natriumchlorit-Lösung und den berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Methämoglobinämie und blutige Magenschleimhauterosionen) ist evident und als sicher einzustufen (1;3).

### Fazit für die Praxis

Natriumchlorit-Produkte und MMS sind keine zugelassenen Arzneimittel. Sie wurden nicht in klinischen Studien geprüft. Die Anwendung einer 25%igen Natriumchlorit-Lösung kann zu schwerwiegenden gesundheitlichen Schäden führen. Die Behandlung mit MMS ist eindeutig als Quacksalberei einzustufen. Patientinnen und Patienten sollten explizit davor gewarnt werden.

### Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen

## Nebenwirkungen aktuell

Venöse thromboembolische Ereignisse unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva	
<b>Der Fall</b>	Eine 19-jährige Frau (160 cm, 68 kg) nahm zur Verhütung ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum ein. Darüber hinaus nahm sie wegen Heuschnupfen Cetirizin bei Bedarf ein. Das angewendete Kontrazeptivum enthielt neben Ethinylestradiol den Wirkstoff Dienogest. Nach drei Monaten entwickelte sie eine Schulter-Armvenen-Thrombose mit kleiner Lungenembolie. Unter Antikoagulation mit Apixaban wurde die hormonelle Kontrazeption zunächst weitergeführt. Geplant war die Umstellung, wenn die orale Antikoagulation beendet wird.
<b>Bewertung</b>	Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva haben bekanntermaßen ein Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) wie die Entwicklung tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolien (1). Das Risiko unterscheidet sich jedoch in Abhängigkeit vom jeweiligen Gestagen: Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat sind mit dem geringsten VTE-Risiko verbunden (siehe Tabelle 1). Im ersten Jahr der Anwendung bzw. nach erneutem Beginn nach mindestens vierwöchiger Pause ist das Risiko am höchsten. Das Risiko ist ebenfalls erhöht, wenn weitere Risikofaktoren für VTE vorliegen wie Rauchen, Übergewicht (BMI über 30 kg/m <sup>2</sup> ), Alter ab 35 Jahren, Immobilisierung und genetische Prädisposition (1).
<b>Fazit</b>	Die AkdÄ erhält immer wieder Berichte wie den beschriebenen im Zusammenhang mit kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, auch zu solchen mit höherem Risiko für VTE. Einige Fälle verliefen fatal, und in einigen Fällen bestanden VTE-Risikofaktoren. Es sei daher an die Empfehlungen aus dem Rote-Hand-Brief erinnert (1): Es sollten bevorzugt Präparate mit niedrigem VTE-Risiko verordnet und die individuellen Risikofaktoren berücksichtigt werden. Neben dem Risiko für VTE erhöhen kombinierte hormonelle Kontrazeptiva auch das Risiko für arterielle Thromboembolien (ATE) wie Myokard- oder Hirninfarkt. Anwenderinnen sollten über das Risiko und Symptome von VTE und ATE aufgeklärt werden. Hierbei sollte Schulungsmaterial verwendet werden, das z. B. auf der <a href="#">Webseite des BfArM</a> abrufbar ist.

### Literatur

- 1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Verordnung solcher mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien, Nutzung des behördlich beauftragten Schulungsmaterials. Rote-Hand-Brief vom 30. September 2021.

Tabelle 1: Unterschiedlich hohe VTE-Risiken im Zusammenhang mit verschiedenen Gestagenen (1)

Gestagen im kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (meist in Kombination mit Ethinylestradiol)	Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Geschätzte Inzidenz pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr
nichtschwängere Nichtanwenderinnen	–	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat / Norethisteron	1,0	5–7
Levonorgestrel im Langzyklus (Seasonique®)	1,4	5–15
Dienogest	1,6	8–11
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinon / Nomegestrolacetat + Estradiol	noch zu bestätigen	noch zu bestätigen

AVP@baek.de

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

## Difelikefalin (Kapruvia®)▼<sup>1</sup> – frühe Nutzenbewertung

### In Kürze

- Difelikefalin ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP).
- Nach Einschätzung des IQWiG und der AkdÄ ist der Zusatznutzen **nicht belegt**.
- Der **G-BA** folgte dieser Einschätzung und beschloss, dass der Zusatznutzen **nicht belegt** ist.

Difelikefalin ist ein selektiver  $\kappa$ (Kappa)-Opioidrezeptor-Agonist. Aufgrund seiner hohen Wasserlöslichkeit weist Difelikefalin nur eine geringe ZNS-Gängigkeit auf. Difelikefalin aktiviert in erster Linie periphere  $\kappa$ -Opioidrezeptoren in sensorischen Neuronen, Immunzellen und Keratinozyten der Haut. Hierdurch soll das Gleichgewicht zwischen  $\kappa$ - und  $\mu$ -Opioidrezeptor-Aktivierung wiederhergestellt werden. Zudem werden antiinflammatorische Effekte diskutiert.

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

Indikation	ZVT
erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik

### Vorgelegte Evidenz

Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden die randomisierten, kontrollierten Schwesterstudien KALM-1 (1) und KALM-2 (2) vorgelegt. Die Studien schlossen insgesamt 851 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein, die trotz adäquater, mindestens dreimal wöchentlicher Hämodialyse unter mäßigem bis schwerem CKD-aP litten. Die Patienten erhielten im Verhältnis 1:1 intravenös Difelikefalin oder Placebo zum Ende jeder Dialyse. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in beiden Studien zwölf Wochen. Die Intensität des Pruritus wurde mittels Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale (WI-NRS) erfasst, die von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmstmöglicher Juckreiz) reicht.

Primärer Endpunkt der Studien war der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 3$  Punkte des wöchentlichen WI-NRS-Durchschnittscores in Woche 12. Der primäre Endpunkt wurde von mehr Patienten unter Difelikefalin erreicht, wobei der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo nur in der Studie KALM-1 (43 % vs. 27 %;  $p < 0,001$ ), nicht aber in der Studie KALM-2 (40 % vs. 30 %;  $p = 0,092$ ) signifikant war. In der gepoolten Analyse betrug die absolute Risikoreduktion (ARR) 12 %, d. h. jeder neunte Patient profitierte von Difelikefalin hinsichtlich des primären Endpunktes.

### Literatur

- 1 Fishbane S, Jamal A, Munera C et al.: A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med* 2020; 382: 222-232.
- 2 Topf J, Woolbridge T, McCafferty K et al.: Efficacy of difelikefalin for the treatment of moderate to severe pruritus in hemodialysis patients: pooled analysis of KALM-1 and KALM-2 phase 3 studies. *Kidney Med* 2022; 4: 100512.

<sup>1</sup> 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.

In der gepoolten Analyse von KALM-1 und KALM-2 traten unerwünschte Ereignisse (UE) signifikant häufiger unter Difelikefalin auf als unter Placebo (68 % vs. 62 %). Auffällig ist eine numerische Häufung neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen unter Difelikefalin (Schwindelgefühle, Somnolenz, Veränderung des Gemüts- und kognitiven Zustands), die nach Einschätzung der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am ehesten auf eine zentrale Wirkung von Difelikefalin zurückzuführen ist.

### Dossierbewertung des IQWiG

Aus Sicht des IQWiG (3) legt der pU keine geeigneten Studien zur Nutzenbewertung vor:

- Die randomisierte Behandlungsphase in den Studien KALM-1 und KALM-2 ist mit zwölf Wochen zu kurz für das Anwendungsgebiet.
- Die ZVT wurde in den Studien KALM-1 und KALM-2 nicht adäquat umgesetzt, da keine patientenindividuelle Therapie des Pruritus erfolgte.

### Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ (4) schließt sich der Einschätzung des IQWiG an:

- Der CKD-aP ist eine chronische Erkrankung. Um Wirksamkeit und Risiken einer langfristigen Behandlung abschätzen zu können, sind Studiendaten über eine Dauer von mindestens 52 Wochen erforderlich.
- Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten erhielten zu Studienbeginn keinerlei juckreizstillende Medikation. Sofern überhaupt eine Therapie des CKD-aP erfolgte, so wurden mehrheitlich (80 %) sedierende Antihistaminika eingesetzt, obgleich diese in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen werden. (5) Gabapentin und Pregabalin – die erste Wahl bei CKD-aP – wurden kaum genutzt (1,3 % der Patienten). Auch eine Basistherapie mit Emollienzien ist laut den Angaben des pU nur in Einzelfällen erfolgt (< 1 % der Patienten). Im Studienverlauf durften keine neuen Therapien gegen CKD-aP begonnen werden und Dosisanpassungen sollten vermieden werden, obgleich die Behandlung des CKD-aP zu Studienbeginn offensichtlich unzureichend war (durchschnittlicher WI-NRS-Score 7). Zudem waren Therapieoptionen, die als zweite (UVB-Therapie) oder dritte Wahl (Naloxon, Naltrexon) eingestuft werden, generell nicht erlaubt. Zusammenfassend ist es aus Sicht der AkdÄ unklar, ob bei einer adäquaten Umsetzung der Vergleichstherapie (insbesondere Emollienzien und Gabapentin/Pregabalin) ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Difelikefalin und Placebo bestehen würde.

### Beschluss des G-BA

Die Umsetzung der ZVT wird durch den G-BA (6) nicht diskutiert. Nach Einschätzung des G-BA sind die vorgelegten Studien KALM-1 und KALM-2 bereits aufgrund ihrer lediglich zwölfwöchigen randomisierten Studienphase ungeeignet für die frühe Nutzenbewertung einer chronischen Erkrankung. Da keine geeigneten Studiendaten vorgelegt wurden, ist der Zusatznutzen laut Beschluss des G-BA nicht belegt.

3 IQWiG Dossierbewertung:  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6140/2022-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Difelikefalin-D-854.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6140/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Difelikefalin-D-854.pdf).

4 Stellungnahme der AkdÄ:  
[https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Difelikefalin/Difelikefalin-230123.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Difelikefalin/Difelikefalin-230123.pdf).

5 Stander S, Zeidler C, Augustin M et al.: S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. J Dtsch Dermatol Ges 2022; 20: 1386-1402.

6 StaG-BA Tragende Gründe:  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9411/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Difelikefalin\\_D-854\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9411/2023-04-06_AM-RL-XII_Difelikefalin_D-854_TrG.pdf).

Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Difelikefalin

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Zusatznutzen <a href="#">nicht belegt</a>	Zusatznutzen <a href="#">nicht belegt</a>	Zusatznutzen <a href="#">nicht belegt</a>

Dieser Artikel wurde am 24. April 2023 vorab online veröffentlicht.

# Verordnung von Arzneimitteln im Entlassmanagement

## Entlassmanagement

Seit dem 1. Oktober 2017 gibt es in Deutschland das sogenannte Entlassmanagement. Damit soll die Anschlussversorgung mit Arzneimitteln und Hilfsmitteln gesichert werden für Patienten, die aus einem stationären Krankenhausaufenthalt entlassen werden.

Im Jahr 2021 sollen rund 2 Millionen solcher Entlassverordnungen in Apotheken eingelöst worden sein (1).

## Rechtlicher Rahmen

Das Entlassmanagement ist im § 39 Abs. 1a SGB V geregelt und umfasst alle Leistungen, die für die Versorgung nach einer Krankenhausbehandlung erforderlich sind. Alle Krankenhäuser sind verpflichtet, für Patienten nach voll- oder teilstationärem Aufenthalt oder nach Erhalt stationsäquivalenter Leistungen ein Entlassmanagement zu organisieren. Dazu gehört, dass sie feststellen, welche ambulanten Leistungen unmittelbar nach der Klinikentlassung erforderlich sind, und diese einleiten.

Die genauen Rahmenbedingungen sind im Rahmenvertrag über ein Entlassmanagement beim Übergang in die Versorgung nach Krankenhausbehandlung nach § 39 Abs. 1a SGB V (Rahmenvertrag Entlassmanagement) und im § 31 sowie Anlage 8 des Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V für die Arzneimittelversorgung festgelegt und für alle gesetzlichen Krankenkassen bindend. Im Rahmen des Entlassmanagements gelten die Bestimmungen der vertragsärztlichen Versorgung und somit die gleichen leistungsrechtlichen Vorgaben und Wirtschaftlichkeitsbestimmungen, die von den Vertragsärzten in der regulären ambulanten Versorgung zu berücksichtigen sind (2-4).

## Entlassrezept

Ein Entlassrezept ist drei Werktage inklusive dem Ausstellungsdatum gültig. Werktage sind alle Tage von Montag bis einschließlich Samstag. Sonn- und Feiertage werden für die Gültigkeitsdauer nicht eingerechnet. Wenn also ein Rezept an einem Samstag ausgestellt wurde, ist es am Samstag, Sonntag, Montag und Dienstag gültig. Das gilt auch für T- und BtM-Rezepte, deren Gültigkeit sonst länger ist.

Ein Entlassrezept über Arzneimittel, Verbandstoffe oder Hilfsmittel ist Muster 16-Rezept, das im Personalfeld mit einem rosa Querbalken mit der Aufschrift „Entlassmanagement“ gekennzeichnet ist und besonderen Kennzeichnungspflichten unterliegt (Abbildung 1).

Entlassrezepte, auf denen Arzneimittel verordnet sind, müssen eine Gebrauchsanweisung enthalten. Für Rezepturen und BtM-Verordnungen gilt hier wie bei gewöhnlichen Verordnungen auch, dass Kürzel wie „Dj“ oder die Angabe „Dosieranweisung liegt vor“ nicht zulässig sind. Hier ist stets eine ausführliche Gebrauchsanweisung anzugeben.

Im Entlassmanagement darf immer nur die kleinste definierte Normgröße gemäß Packungsgrößenverordnung verordnet werden. Ist keine entsprechende Packungsgröße im Handel, kann eine kleinere Packungsgröße verordnet werden. Üblicherweise ist dies die N1. In einigen Fällen kann es aber auch vorkommen, dass die kleinste definierte Normgröße eine N2 oder gar eine N3 ist – in solchen Fällen dürfen diese dann ebenso verordnet werden.

## Literatur

- 1 Noll T: Entlassrezepte – was bei den Krankenhausverordnungen wichtig ist. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/05/03/entlassrezepte-was-bei-den-krankenhausverordnungen-wichtig-ist>. (letzter Zugriff: 30. Mai 2023). DAZ online vom 3. Mai 2023.
- 2 Kassenärztliche Bundesvereinigung: Entlassmanagement: <https://www.kbv.de/html/entlassmanagement.php>. Letzter Zugriff: 30. Mai 2023.
- 3 Deutsche Krankenhausgesellschaft: Entlassmanagement: Was passiert nach dem Krankenhausaufenthalt: <https://www.dkg-ev.de/themen/versorgung-struktur/entlassmanagement/>. Letzter Zugriff: 30. Mai 2023.
- 4 G-KV-Spritzenverband: Entlassmanagement: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/ambulant\\_stationaere\\_versorgung/entlassmanagement/entlassmanagement.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/ambulant_stationaere_versorgung/entlassmanagement/entlassmanagement.jsp). Letzter Zugriff: 30. Mai 2023.

Krankenkasse bzw. Kostenträger <b>DAK-Gesundheit</b>		Hilfsmittel 6	Impfstoff 7	Spezialbedarf 8	Rezeptpflichtig 9	Apothekennummer / BK	
Name, Vorname des Versicherten <b>Vogel Veronika</b>		geb. am <b>28.08.66</b>		Zahlung / Gesamt-Brutto			
Musterstraße 7 D 12345 Musterstadt		Kostensträgerkennung <b>106767998</b>		Versicherten-Nr. <b>G123456789</b>		Status <b>1 4</b>	
Betriebsstätten-Nr. <b>755678900</b>		Arzt-Nr. <b>444444483</b>		Datum <b>01.04.19</b>			
Rp. (Bitte Leeräume durchstreichen)		<b>Agomelatin Glenmark 28 Stück N2</b>		Vertragsarztstempel			
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!		Abgabedatum in der Apotheke		<b>Entlassklinikum Musterstadt</b> Dr. med. Achim Adler Arzt für Psychiatrie und Psychologie Musterweg 13 12345 Musterstadt Tel. 12345-678910 <i>A. Adler</i> <small>Schrift des Arztes</small> <small>Muster 16 (10.2014)</small>			
Unfalltag		Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer		<b>755678900Y</b>			

**Kennzeichnungspflichten:** Jedes Entlassrezept ist mit einer Betriebsstättennummer (BSNR) zu kennzeichnen, die mit „75“ beginnt. Die Betriebsstättennummer im Personalienfeld muss mit der im Stempel unten rechts übereinstimmen. Jedes Krankenhaus erhält auf Antrag von der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung eine versorgungsspezifische Betriebsstättennummer für das Entlassmanagement. Als Arztnummer ist „4444444“ plus den zweistelligen Fachgruppencode angegeben, beispielsweise „444444400“. Im Statusfeld des Patienten ist die Ziffer „4“ eingetragen.

Abbildung 1: Beispiel für ein Entlassrezept (Quelle: <https://www.deutschesapothekenportal.de/>)

Medizinprodukte, Hilfsmittel zum Verbrauch, Verbandmittel, Harn- und Blutteststreifen sowie bilanzierte Diäten zur enteralen Ernährung dürfen nur für einen Zeitraum von maximal sieben Tagen verordnet werden. Für Hilfsmittel, die nicht zum Verbrauch bestimmt sind (z. B. Milchpumpen zum Verleih, Krücken), gelten die regulären Rahmenbedingungen zum Verleih von Hilfsmitteln, unter anderem eine Verleihdauer für bis zu 28 Tage.

Zu beachten sind:

- Die Verordnung muss vom verordnungsberechtigten Arzt unterschrieben sein.
- Alle Angaben müssen leserlich sein.
- Es dürfen maximal drei Arzneimittel auf einem Rezept verordnet werden. Arznei- und Hilfsmittel dürfen **nicht** auf einem Rezept zusammen verordnet werden.
- Nachträgliche Änderungen müssen vom Arzt mit Unterschrift und Datum bestätigt werden (oder es wird eine neue Verordnung ausgestellt).
- Auf dem Vertragsarztstempel muss eine Telefonnummer des Arztes für Rückfragen durch Apotheken angegeben werden. Hier reicht auch die Organisationseinheit des Krankenhauses, die dann aber gut erreichbar sein sollte.
- Diagnosen dürfen auch im Entlassmanagement nicht auf Arzneimittelrezepten vermerkt werden.

## Betäubungsmittel

Betäubungsmittel und Sonderverschreibungen (z. B. T-Rezept) müssen auch im Entlassmanagement auf den üblichen besonderen Rezeptformularen verordnet werden. Diese Formulare tragen die additive Kennzeichnung „Entlassmanagement“ im Personalienfeld nicht, für sie gelten aber alle weiteren Kennzeichen eines Entlassrezepts. War früher aufgrund der Höchstmengenregelung der BtMVV die Verordnung von nur einem oder zwei Betäubungsmittel für einen Patienten unter Beachtung festgesetzter Höchstmengen erlaubt, gelten diese Einschränkungen seit dem 7. April 2023 nicht mehr (vgl. Beitrag auf Seite 44). Damit ist auch die Verordnung von Betäubungsmitteln im Entlassmanagement etwas flexibler geworden.

## Weiterführende Informationen zum Entlassmanagement

Einen Überblick zum Versorgungsgeschehen im ambulanten Bereich, der mit seinen Bestimmungen zur Verordnungsfähigkeit die Grundlage für das Entlassmanagement bildet, finden Ärztinnen und Ärzte im Handbuch „[Verordnen im Rahmen des Entlassmanagements nach § 39 Abs. 1a SGB V](#)“, das von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung herausgegeben wurde. Im Handbuch werden die Grundlagen der vertragsärztliche Versorgung erläutert, die auch im Entlassmanagement zur Anwendung kommen. Zudem wird explizit auf die Verordnung von Arzneimitteln, Heil- und Hilfsmitteln, häuslicher Krankenpflege, Soziotherapie und die Ausstellung von Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen eingegangen. Zur Unterstützung einer fehlerfreien Ausführung der Verordnungen werden die relevanten Muster dargestellt und Ausfüllhilfen zur Verfügung gestellt.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
AVP@baek.de

# Weniger ist mehr: Elf Empfehlungen für eine bessere Behandlung im Krankenhaus

Choosing Wisely ist eine 2012 in den USA gestartete internationale Bewegung, die darauf zielt, unnötige medizinische Leistungen zu reduzieren (1). In Deutschland inspirierte sie die Initiative „Klug entscheiden“, die neben Überversorgung auch Unterversorgung adressiert (2). Die US-amerikanische Gesellschaft für Krankenhausmedizin (Society of Hospital Medicine, SHM) hat im Rahmen der Choosing Wisely-Initiative eine Liste mit elf Empfehlungen zusammengestellt, die Ärzte und Patienten beachten sollten (3). Die Empfehlungen wurden aus 150 Vorschlägen in einem mehrstufigen, modifizierten Delphi-Verfahren verabschiedet. Sie sollen die Indikationsqualität für verschiedene diagnostische und therapeutische Maßnahmen verbessern:

## 1. Kein Urinkatheter bei nicht kritisch kranken Patientinnen und Patienten!

Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen sind die am häufigsten im Gesundheitswesen erworbenen Infektionen. Sie gehen einher mit einer erhöhten Mortalität und höheren Gesundheitskosten. Deswegen rechtfertigen laut SHM Inkontinenz, Bequemlichkeit oder die Überwachung der Ausscheidung die Anlage eines Urinkatheters nicht. Ein Urinkatheter kann sinnvoll sein bei schwer kranken Patienten, beispielsweise im Hospiz, oder perioperativ.

## 2. Keine routinemäßige Verordnung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Stressulzera!

Bei Patienten, die nicht auf einer Intensivstation liegen, wird von einer Verordnung vor allem aufgrund der möglichen Nebenwirkungen abgeraten, darunter nosokomiale Pneumonie und Clostridium difficile-Infektion.

## 3. Keine Transfusion vor Erythrozytenkonzentraten bei symptomlosen Patienten mit grenzwertigem Hämoglobin-Wert!

Bei der Entscheidung für eine Transfusion sollte nicht nur der Hämoglobin-Wert (ab 7–8 g/dl) berücksichtigt werden, sondern auch andere Faktoren, darunter insbesondere der klinische Zustand des Patienten.

## 4. Keine telemetrische Überwachung außerhalb der Intensivstation ohne entsprechende Leitlinienempfehlungen!

Da eine telemetrische Überwachung bei Chest-Pain-Patienten mit einem niedrigen Risiko und einem unauffälligen EKG zu falsch positiven Ergebnissen und konsekutiven Fehlern in der Patientenbetreuung führen kann, sollten Leitlinien zur Telemetrie beachtet werden (4;5).

## 5. Keine wiederholten Blutentnahmen für Laborkontrollen bei stabilen Patienten!

Häufige Blutentnahmen können zu einer Anämie beitragen, die beispielweise bei Patienten mit kardiorespiratorischen Erkrankungen relevante Konsequenzen haben kann.

Schott, G.

### Literatur

1 ABIM Foundation: Choosing wisely: <https://www.choosingwisely.org/>. Letzter Zugriff: 30. Mai 2023.

2 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin: Initiative „Klug Entscheiden“ <https://www.klug-entscheiden.com/einfuehrung/initiative-der-dgim>. Letzter Zugriff: 30. Mai 2023.

3 Murphy CJ, Schram AW: Should 'daily labs' be a quality priority in hospital medicine? *Cleve Clin J Med* 2022; 89: 685-688.

4 Sandau KE, Funk M, Auerbach A: Update to practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e273-e344.

5 Meurer WJ, Barth BE: Telemetry bed usage for patients with low-risk chest pain: <https://www.aaem.org/UserFiles/file/Telemetry-FinalBODAprvd41920toPost.pdf> (letzter Zugriff: 30. Mai 2023). *Clinical Practice Statement, reviewed/updated: 2011.*

## 6. Keine Opiode zur Behandlung von leichten Schmerzen!

Zur Behandlung von mäßig starken und starken Schmerzen sollten Opiode in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum eingesetzt werden, und nur in Kombination mit Nichtopioiden und Adjuvantien, darunter Antiepileptika und Antidepressiva. Grund für diese Empfehlung der SHM sind vor allem die Gefahr von Abhängigkeit und Überdosierung.

## 7. Keine Sauerstofftherapie um die periphere kapillare Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) auf > 96 % zu halten, außer bei Kohlenmonoxidvergiftung, Clusterkopfschmerzen, Sichelzellkrise oder Pneumothorax!

Eine höhere Sauerstoffsättigung ist bei einer Reihe von schweren Krankheiten mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden, darunter Herzstillstand und Schlaganfall, und sollte deswegen vermieden werden.

## 8. Möglichst keine Störung des Nachtschlafs von Patienten!

Arbeitsabläufe sollten so umgestaltet werden, dass Patienten nachts besser schlafen. Unzureichender Schlaf bei Krankenhauspatienten wird beispielsweise mit erhöhtem Blutdruck, Hyperglykämie und Delir in Verbindung gebracht. Zu Schlafstörungen tragen Lärm und Licht ebenso bei wie pflegerische Maßnahmen, beispielsweise die Messung der Vitalparameter. Nichtpharmakologische Maßnahmen sollten primär angewendet werden, um den Schlaf der Patienten zu verbessern, beispielsweise durch die Verringerung von Lärm und Licht sowie die Minimierung unnötiger Patientenkontakte. Auch Schlafhilfen wie Ohrstöpsel, Augenmasken und Entspannungstechniken können einen gewissen Nutzen bringen.

## 9. Keine Bestimmung von Kreatinkinase (CK) oder Kreatinkinase Muscle-Brain (CK-MB) bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom oder akuter Myokardinfarkt!

Entsprechend den aktuellen Leitlinien ist die Bestimmung des kardialen Troponins der Labortest der Wahl in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms bzw. des akuten Myokardinfarkts. Troponin ist sensitiver und spezifischer als die CK-MB.

## 10. Keine täglichen Röntgenaufnahmen des Thorax außer bei spezifischen klinischen Indikationen!

Früher regelmäßig auf Intensivstationen durchgeführt, hat sich inzwischen gezeigt, dass routinemäßige Aufnahmen nicht zu Änderungen in der Therapie von Patienten führen, jedoch zu unnötiger Strahlenexposition und überflüssigen nachfolgenden Untersuchungen.

## 11. Keine routinemäßige venöse Thromboembolie-Prophylaxe (VTE) für alle hospitalisierten Patienten!

Das Risiko für eine VTE sollte bei jedem Patienten individuell abgeschätzt werden, ebenso wie das Risiko für Blutungen. Von der SHM wird die Verwendung von Risikorechnern empfohlen, die bisher allerdings nicht in prospektiven Studien unabhängig validiert wurden (6-8). Bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte laut SHM eine mechanische VTE-Prophylaxe erwogen werden, wie beispielsweise die intermittierende pneumatische Kompression durch luftgefüllte Manschetten.

6 MDCalc: Padua Prediction Score for Risk of VTE: <https://www.mdcalc.com/calc/2023/padua-prediction-score-risk-vte>. Letzter Zugriff: 30. Mai 2023.

7 MDCalc: Geneva Risk Score for Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis: <https://www.mdcalc.com/calc/10073/geneva-risk-score-venous-thromboembolism-vte-prophylaxis>. Letzter Zugriff: 30. Mai 2023.

8 MDCalc: IMPROVE Risk Score for Venous Thromboembolism (VTE): <https://www.mdcalc.com/calc/10349/improve-risk-score-venous-thromboembolism-vte>. Letzter Zugriff: 30. Mai 2023.

## Fazit

Die Choosing wisely-Empfehlungen der US-amerikanischen Gesellschaft für Krankenhausmedizin bieten mit klaren Negativ-Empfehlungen Unterstützung bei der Indikationsstellung für verschiedene diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Darüber hinaus stärken sie den Mut, auch einmal etwas nicht zu tun.

## Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Gisela Schott, MPH, Berlin  
AVP@baek.de

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## „Aus der UAW-Datenbank“: Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2023; 120: A 685-686

Das Analgetikum Metamizol besitzt neben schmerzlindernden auch antipyretische und spasmolytische Eigenschaften (1). Wegen seines Agranulozytose-Risikos ist es in zahlreichen, auch EU-Ländern, nicht verfügbar. In Deutschland traten 1987 eine Einschränkung der Indikation (s. Kasten 1) sowie ein Widerruf der Zulassung aller Metamizol-haltiger Kombinationspräparate in Kraft (2;3). Dennoch steigen die Verordnungszahlen seit Jahren an. Im Jahr 2021 wurden über 260 Millionen definierte Tagesdosen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet (4).

### Kasten 1: Anwendungsgebiete von Metamizol gemäß Fachinformation (1)

- akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- Koliken
- Tumorschmerzen
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind
- hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht

Der AkdÄ wurde der Fall eines 37-jährigen, bislang gesunden Patienten gemeldet. Dieser hatte wegen Rückenschmerzen eigenständig einige Tage lang Metamizol angewendet (genaue Dauer und Dosis sind nicht bekannt) und sich dann wegen Halschmerzen und starken Schluckbeschwerden in einer universitären HNO-Klinik vorgestellt. Dort wurden eine ausgeprägte Leukopenie (200/ $\mu$ l) sowie ein Peritonsillarabszess festgestellt, der operativ saniert wurde.

Im weiteren intensivmedizinischen Verlauf traten verschiedenste Komplikationen auf: Unter anderem musste der Patient mehrfach revidiert werden, und er entwickelte im Verlauf einen septischen Schock sowie eine Critical Illness Polyneuropathie (DD Guillain-Barré-Syndrom). Bei prolongiertem „Weaning“ (Entwöhnung vom Beatmungsgerät) erfolgte eine Tracheotomie. Da unter Behandlung mit G-CSF die Leukozyten nur langsam anstiegen, erfolgte eine Knochenmarkbiopsie, welche keinen Anhalt für eine maligne Erkrankung ergab.

Zum Zeitpunkt der Verlegung auf die periphere HNO-Station bestand noch eine Tetraparese (Kraftgrad 3/5), die Atmung erfolgte über die sogenannte „Feuchte Nase“. Die Agranulozytose war zu diesem Zeitpunkt vollständig gebessert. Zweieinhalb Wochen später wurde der Patient – mobil mit Rollator – nach Hause entlassen. Eine Rehabilitationsbehandlung war geplant.

### Literatur

- 1 A. Nattermann & Cie. GmbH: Fachinformation „Novalgin® Filmtabletten“. Stand: Juli 2022.
- 2 Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B et al.: Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 1129–1138.
- 3 Hoffmann F, Bantel C, Jobski K: Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020; 126: 116–125.
- 4 Böger R: Arzneiverordnungs-Report 2022. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2022*. Berlin: Springer-Verlag, 2022; 387–412.

Das Agranulozytose-Risiko von Metamizol ist seit langem bekannt. Dabei handelt es sich um einen Abfall der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut auf unter 500/ $\mu$ l. Die Betroffenen weisen ein erhöhtes Risiko für Infektionen auf, die lebensbedrohlich sein können (z. B. Sepsis). Die Fallsterblichkeit liegt bei 5 bis 10 % (5). Mögliche medikamentöse Auslöser sind neben Metamizol beispielsweise Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Clozapin, Sulfasalazin und Thiamazol. Um medizinische Komplikationen und die Sterblichkeit zu verringern, müssen beim Verdacht auf Agranulozytose mögliche Auslöser umgehend pausiert (ggf. abgesetzt) werden (6).

Die Angaben zur Häufigkeit Metamizol-assoziiierter Agranulozytosen in der Literatur schwanken: So ergab ein systematisches Review über epidemiologische Studien ein relatives Risiko von 1,5 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,8 – 2,7) bis 40,2 (14,7 – 113,3) (7). In der Berliner Fall-Kontroll-Studie wurde eine Inzidenz von 0,96 (0,95 – 0,97) pro eine Million Einwohner pro Jahr berechnet, was – korrigiert für Alter und Geschlecht – 65 zu erwartende Fälle Metamizol-assoziiierter Agranulozytosen pro Jahr in Deutschland bedeutet. Für eine zweiwöchige Behandlung wurde ein Risiko von einem Fall pro 143.000 Personen berechnet (8). In der Analyse von Daten einer großen deutschen gesetzlichen Krankenversicherung wurde ein Risiko von 1:1602 (95 % CI 1:1926; 1:1372) pro Patient und pro Verschreibung für arzneimittelinduzierte Neutropenie und Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizol identifiziert. Allerdings wurde in dieser Studie nicht zwischen Neutropenie und Agranulozytose unterschieden, sodass das Risiko möglicherweise überschätzt wird (9). Im Jahr 2020 wurden dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 65 Verdachtsfälle Metamizol-induzierter Agranulozytosen gemeldet, von denen vier fatal verliefen (10). Insgesamt scheint das Auftreten einer Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizol sehr selten zu sein, was auch in der Fachinformation so dargestellt wird (1).

Der Pathomechanismus der Metamizol-assoziierten Agranulozytose ist nicht abschließend geklärt. Diskutiert wird unter anderem ein immunologisch vermittelter Prozess, bei dem ein reaktiver Metabolit von Metamizol an Neutrophile bindet und die Bildung von Antikörpern sowie eine gegen neutrophile Granulozyten gerichtete T-Zell-Immunantwort induziert (2). Bei zugrunde liegendem Immunmechanismus wäre das Auftreten einer Agranulozytose nach etwa ein- bis zweiwöchiger Behandlung mit Metamizol zu erwarten (6). In verschiedenen Untersuchungen wurde im Median eine Behandlungsdauer von sechs bis 13 Tagen bis zum Auftreten der Agranulozytose gefunden (2;3;8). Allerdings zeigte eine Auswertung von Fallberichten Metamizol-assoziiierter Agranulozytosen an die AkdÄ, dass ein erheblicher Anteil der Fälle bereits innerhalb der ersten Tage der Anwendung auftraten (2). Zu vermuten ist in solchen Fällen eine frühere Sensibilisierung der Betroffenen, weshalb der Abfall der Neutrophilen dann rapide sein kann (2;6). Darauf deuten auch Ergebnisse einer Auswertung von Fallberichten aus der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen hin: Bei den hier erfassten Fällen war die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Agranulozytose kürzer, wenn Patientinnen und Patienten bereits früher gegenüber Metamizol exponiert waren (6 versus 15 Tage) (3). Agranulozytosen treten unabhängig von der Metamizol-Dosis auf (6), was ebenfalls für einen immunologisch vermittelten Mechanismus spricht.

5 Huber M, Andersohn F, Bronder E et al.: Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 339–345.

6 Stamer UM, Stammschulte T, Erlenwein J et al.: [Recommendations for the perioperative use of dipyrrone: Expert recommendation of the working group on acute pain of the German Pain Society, the scientific working group on pain medicine of the German Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine and the surgical working group on acute pain of the German Society for Surgery with participation of representatives of the Drug Commission of the German Medical Association]. *Chirurg* 2019; 90: 652–659.

7 Andrade S, Bartels DB, Lange R et al.: Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41: 459–477.

8 Huber M, Andersohn F, Sarganas G et al.: Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 219–227.

9 Klose S, Pflock R, König IR et al.: Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Nachrichten der Pharmazie* 2020; 393: 681–690.

10 Lübow C, Rotthauwe J, Behles C: Metamizol: schwerwiegende Nebenwirkungen – Update. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2022; 13 (Ausgabe 4): 24–28.

In Fallberichten von Metamizol-assoziiierter Agranulozytose wird häufig über Komedikation mit eigenem Agranulozytose-Risiko berichtet. Insbesondere Methotrexat wird im Zusammenhang mit fatalen Fallberichten genannt (2;3). In der Fachinformation von Metamizol wird auf das erhöhte hämatotoxische Potenzial von Methotrexat bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol hingewiesen und von der gleichzeitigen Behandlung abgeraten (1).

Der Patient in der obigen Kasuistik hat Metamizol eigenständig auf Grund von (vermutlich allenfalls mäßig starken) Rückenschmerzen eingenommen, was keine zugelassene Indikation darstellt (s. Kasten 1). Die Anwendung von Metamizol außerhalb der Zulassung ist jedoch nicht selten: In der oben erwähnten Auswertung von Agranulozytose-Fällen, die der AkdÄ vorliegen, war die Anwendung von Metamizol bei etwa einem Viertel der Betroffenen außerhalb der zugelassenen Indikation, etwa bei muskuloskelettalem Schmerz, Kopf- oder Zahnschmerzen. Bei einem weiteren Fünftel war die Indikation unklar (2). Insbesondere ambulant scheint Metamizol häufig „off-label“ angewendet zu werden (8). Bei der Verordnung sollte beachtet werden, dass Metamizol nicht zur Behandlung leichter bis mittelstarker Schmerzen zugelassen und auch nicht Mittel erster Wahl zur Fiebersenkung ist (s. Kasten 1) (10). Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie „Nicht-spezifischer Kreuzschmerz“ kann Metamizol bei Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber anderen Nichtopioidanalgetika eine Option darstellen. Dabei wird auch auf das Agranulozytose-Risiko hingewiesen (11).

Offenbar wird Metamizol immer wieder auch ohne ärztliche Verordnung angewendet, zum Beispiel nach Weitergabe des Arzneimittels unter Verwandten (2). Denkbar ist auch die erneute Anwendung aus eigenen Restbeständen, aber ohne neuerlichen Arztkontakt und ohne neuerliche Aufklärung. Aus einer früheren guten Verträglichkeit von Metamizol kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass auch bei einer erneuten Anwendung keine Agranulozytose auftritt (8).

Gemäß Fachinformation werden bei längerfristiger Anwendung regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutbilds empfohlen, wobei nicht ausgeführt wird, wann bzw. wie häufig die Kontrollen erfolgen sollen (1). Derzeit kann kein sinnvoller Zeitpunkt empfohlen werden, wann eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden sollte (6). Auf jeden Fall sollte bei Auftreten Agranulozytose-verdächtiger Symptome wie Fieber, Halsschmerzen und Entzündungen der Schleimhäute (s. Kasten 2) unverzüglich das (Differenzial-)Blutbild kontrolliert werden (2;12). Bestätigt sich der Verdacht auf eine Metamizol-assoziierte Agranulozytose, dürfen die Betroffenen auch zukünftig kein Metamizol mehr erhalten (1). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass Novaminsulfon ein Synonym für Metamizol ist (13).

11 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/kreuzschmerz> (letzter Zugriff: 25. Januar 2023). AWMF-Register Nr. nvl-007, 2. Auflage, Version 1, 2017.

12 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Agranulozytose nach Metamizol: <https://www.akdae.de/Arzneimitelsicherheit/DSM/Archiv/2017-37.html> (letzter Zugriff: 15. November 2022). AkdÄ Drug Safety Mail 2017–37 vom 15. November 2017.

13 ABDATA Pharma-Daten-Service (Hrsg.): Pharmazeutische Stoffliste. 21. Aufl.; Eschborn/Taunus, 2019.

#### Kasten 2: Typische Symptome einer Agranulozytose (nach (6))

- Fieber
- Halsschmerzen
- entzündliche Schleimhautläsionen wie:
  - Stomatitis aphthosa
  - Pharyngitis
  - Tonsillitis
  - Proktitis

## Fazit

Der dargestellte Fallbericht beleuchtet einen speziellen Aspekt des gut bekannten Agranulozytose-Risikos im Zusammenhang mit Metamizol, nämlich dessen eigenständige Anwendung ohne Arztkontakt und somit ohne Risikoaufklärung. Patientinnen und Patienten sollten bei der Verordnung bzw. bei der Abgabe von Metamizol in der Apotheke darüber aufgeklärt werden, dass Metamizol nicht zu einem späteren Zeitpunkt eigenständig erneut eingenommen oder Reste an Dritte weitergegeben werden sollen. Bei der Verordnung sollte bedacht werden, dass banale Schmerzen wie leicht- bis mäßiggradige Zahn-, Kopf-, Rückenschmerzen etc. kein zugelassenes Anwendungsgebiet von Metamizol darstellen (s. Kasten 1). Patientinnen und Patienten sollten über die typische Symptomtrias einer Agranulozytose (s. Kasten 2) aufgeklärt und aufgefordert werden, bei verdächtigen Symptomen die Anwendung von Metamizol zu unterbrechen und umgehend ärztlichen Rat einzuholen. Um größere Restbestände nach Abschluss der Behandlung zu vermeiden, sollten Ärztinnen und Ärzte bei kurzzeitiger Anwendung möglichst kleine Packungsgrößen verschreiben.

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

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
akdae@baek.de

# Verordnung von Betäubungsmitteln: keine Höchstmengen und „A“-Kennzeichnung mehr

Im April 2023 ist eine Änderung der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) in Kraft getreten, wonach unter anderem die Höchstmengenregelung gestrichen wurde. Damit entfällt künftig auch die Pflicht zur Kennzeichnung der Verordnung mit einem „A“ beim Überschreiten dieser Grenze (1).

## Höchstmengenregelung

Die seit Jahrzehnten in der BtMVV verankerte Höchstmengenregelung sah vor, dass ein Arzt für einen Patienten innerhalb von 30 Tagen nur **bis zu zwei** Betäubungsmittel verschreiben durfte, für die Höchstmengen festgesetzt worden waren, oder nur eines der restlichen Betäubungsmittel in der Anlage III. In begründeten Einzelfällen und unter Wahrung der erforderlichen Sicherheit des Betäubungsmittelverkehrs durfte der Arzt für einen Patienten, der in seiner Dauerbehandlung steht, von diesen Vorschriften hinsichtlich der Zahl der verschriebenen Betäubungsmittel und der festgesetzten Höchstmengen abweichen. Eine solche Verschreibung war mit dem Buchstaben 'A' zu kennzeichnen.

## Aktuelle Verordnung von Betäubungsmitteln

Nun heißt es im § 2 der BtMVV: Für einen Patienten darf der Arzt die in Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes bezeichneten Betäubungsmittel außer Alfentanil, Cocain, Etorphin, Remifentanil und Sufentanil verschreiben (2).

Somit gelten keine Höchstmengeneinschränkungen mehr. Die Regelungen für Zahnärzte und Tierärzte wurden entsprechend angepasst. Die Regelungen für den Praxisbedarf und den Stationsbedarf wurden nicht angepasst. So soll unter anderem die Vorratshaltung in der Praxis für jedes Betäubungsmittel den Monatsbedarf des Arztes nicht überschreiten (für Diamorphin den durchschnittlichen Zweimonatsbedarf).

Der Gesetzgeber ging davon aus, dass die Vorgaben nicht mehr dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und den Erfordernissen der ärztlichen Praxis entsprachen, weil sie nicht mehr mit den auf dem Arzneimittelmarkt vorhandenen Betäubungsmitteldarreichungsformen kompatibel waren und auch nicht zu einer zusätzlichen Sicherheit des Betäubungsmittelverkehrs beitrugen.

Weiterhin wurden die erleichterten Regeln zur Versorgung Opioidabhängiger, die während der COVID-19-Pandemie aufgrund der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung galten, nun dauerhaft in der BtMVV verstetigt. Danach ist unter anderem die Verschreibung zur eigenverantwortlichen Einnahme des Substitutionsmittels bis zu sieben Tage nun dauerhaft möglich sowie auch die telemedizinische Konsultation bei der Verschreibung erlaubt. Auch wurde der Personenkreis, der das Substitutionsmittel zum unmittelbaren Gebrauch an Patientinnen und Patienten überlassen kann, erweitert. Damit soll mehr Flexibilität in den Behandlungsabläufen für Ärztinnen und Ärzte sowie für opioidabhängige Patientinnen und Patienten in der Substitutionsbehandlung geschaffen werden und eine moderne und patientenorientiertere Substitutionstherapie ermöglicht werden.

## Literatur

1 Beschluss des Bundesrates: Verordnung zur Änderung der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung und der Tierärztegebührenordnung: [https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2022/0601-0700/680-22\(B\).pdf](https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2022/0601-0700/680-22(B).pdf) (letzter Zugriff: 2. Juni 2023). Drucksache 680/22; 10. Februar 2023.

2 Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung – BtMVV): [https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv\\_1998/BjNR008000998.html](https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BjNR008000998.html) (letzter Zugriff: 2. Juni 2023). Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung vom 20. Januar 1998 (BGBl. I S. 74, 80), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 15. März 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 70) geändert worden ist.

## Kurz & knapp: RKI-Faktenblätter zum Impfen

Das Robert-Koch-Institut (RKI) hat kompakte Faktenblätter zum Impfen entwickelt, um die impfende Ärzteschaft in ihrer täglichen Arbeit zu unterstützen. Bereits verfügbar sind die Faktenblätter zur COVID-19-Impfung, FSME-Impfung, HPV-Impfung, Herpes-zoster-Impfung, Influenza-Impfung und Masern-Impfung sowie zu Impfungen in der Schwangerschaft (1). Aktuell erschienen ist ein [Faktenblatt zu falschen und richtigen Kontraindikationen beim Impfen](#).

Die Faktenblätter fassen kurz und knapp die wichtigsten Informationen zu einer Impfung zusammen. Sie können auch im Aufklärungsgespräch als wichtige Informationsquelle oder auch als Handout genutzt werden, um auch Patientinnen und Patienten durch entsprechende Infografiken verständlich und ansprechend über die Impfung zu informieren.

Die Begründungen zu den verschiedenen Impfungen sind abrufbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Begruendung/begruendung\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Begruendung/begruendung_node.html).

Das aktuelle Faktenblatt „Falsche Kontraindikationen: Wann Impfen trotzdem möglich ist!“ fasst auf zwei Seiten die falschen und die richtigen Kontraindikationen zusammen und stellt diese graphisch anschaulich dar (Abbildung 1 und 2).

### Literatur

- 1 Robert Koch-Institut: Kurz & knapp: Faktenblätter zum Impfen: [www.rki.de/impfen-faktenblaetter](http://www.rki.de/impfen-faktenblaetter) (letzter Zugriff: 5. Juni 2023). Stand: 25. April 2023.

### KURZ & KNAPP: FAKTENBLÄTTER ZUM IMPFEN

#### Falsche Kontraindikationen: Wann Impfen trotzdem möglich ist!

Grundsätzlich können fast alle Personen geimpft werden. Zum Teil unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlich als Kontraindikationen angesehen werden. Dabei sind Impfungen bei bestimmten Vorerkrankungen oder bei Frühgeborenen besonders wichtig.

Die Vorderseite dieses Faktenblatts informiert über diese falschen Kontraindikationen. Auf der Rückseite finden sich die richtigen Kontraindikationen.

Falsche Kontraindikation
Einer Impfung steht nichts im Wege bei:



**Vor-/Erkrankungen**

- banale Infekte ohne Fieber (Temperatur < 38°C)
- Kontakt zu Personen mit ansteckenden Erkrankungen
- chronische Erkrankungen ohne Immunsuppression, inkl. neurologischer Erkrankungen, Krebserkrankungen, Nierenerkrankungen
- Gerinnungsstörungen (die meisten Impfstoffe können subkutan verabreicht werden)
- Krampfanfälle in der Familie
- Fieberkrämpfe in der Anamnese (im Einzelfall fiebersenkende Prophylaxe erwägen)
- lokale Hautreaktionen, Ekzeme und Dermatosen
- angeborene oder erworbene Immundefekte  
**Achtung:** keine Lebendimpfstoffe
- Autoimmunerkrankheiten, chronisch entzündliche Erkrankungen und rheumato-logische Erkrankungen (außerhalb entzündlich aktiver Phasen, Anwendungs-hinweise unter [www.rki.de/immundefizienz](http://www.rki.de/immundefizienz))
- immungeschwächte Personen und ihr soziales Umfeld  
**Achtung:** keine Lebendimpfstoffe (detaillierte Entscheidungshilfen für behandelnde Ärztinnen unter <http://www.rki.de/immundefizienz>)



**Schwangerschaft**

- Schwangere können ebenfalls geimpft werden  
**Achtung:** keine Lebendimpfstoffe (siehe Faktenblatt zu Impfungen in der Schwangerschaft)
- einige Impfungen können problemlos ab dem 2. Trimenon gegeben werden (z. B. gegen Influenza, COVID-19 oder Keuchhusten)
- stillende Mütter  
**Achtung:** keine Gelbfieberimpfung!



**Einnahme von Medikamenten**

- medikamentöse Gerinnungshemmung
- Behandlung mit Antibiotika
- Behandlung mit niedrigen Dosen von Kortikosteroiden (Cortison) oder lokal angewendeten steroidhaltigen Präparaten (z. B. Cortisonsalben)
- anstehende Operation (empfohlene Zeitabstände beachten: Totimpfstoff 3 Tage, Lebendimpfstoff 14 Tage)



**Kinder**

- Frühgeborene (unabhängig von ihrem Reifealter und aktuellen Gewicht)
- gestillte Säuglinge
- Säuglinge mit Neugeborenen-Ikterus
- Kinder schwangerer Mütter  
**Achtung:** Bei der Varizellenimpfung des Kindes braucht es eine Risikoabwägung, wenn die Mutter aktuell schwanger ist und selbst keine Varizellen-immunität besitzt!

**! Gut zu wissen:**

- Leichte Impfreaktionen nach einer vorherigen Impfung sind keine Kontraindikation gegen eine erneute Impfung mit dem gleichen Impfstoff.
- „Überimpfen“ gibt es nicht: Auch wenn nach vorangegangener Impfung bereits viele Antikörper vorhanden sind, kann geimpft werden.
- Eine fehlende STIKO-Empfehlung ist kein Hindernis für eine begründete Impfung gemäß der Zulassung (Kostenübernahme durch Versicherung prüfen).

ROBERT KOCH INSTITUT



**Abbildung 1:**  
Falsche Kontraindikationen: Wann Impfen trotzdem möglich ist! (RKI, 2023)

**KURZ & KNAPP: FAKTENBLÄTTER ZUM IMPFEN**

## Richtige Kontraindikationen: Echte Gründe gegen eine Impfung!

**Richtige Kontraindikationen sind medizinische Ausschlusskriterien für eine Impfung mit einem bestimmten Impfstoff oder zu einem bestimmten Zeitpunkt. Personen, bei denen eine richtige Kontraindikation besteht, sollten zunächst nicht geimpft werden.**

Ob und wann eine Impfung durchgeführt werden kann, liegt in der Verantwortung der Ärztinnen.

**Richtige Kontraindikation** → Eine Impfung sollte vorerst nicht erfolgen bei:

**Schwere akute Erkrankungen**

- bei schweren akuten Erkrankungen sollte die Impfung erst nach der Genesung durchgeführt werden  
Achtung: postexpositionelle Impfungen (z. B. gegen Tollwut, Tetanus und Hepatitis B) sollten auch bei akuten schweren Erkrankungen unverzüglich durchgeführt werden!

**Schwere Allergien**

- bei schweren Allergien gegen Bestandteile eines Impfstoffes besteht eine Kontraindikation
- für viele Impfstoffe sind inzwischen Alternativen ohne Allergene erhältlich, wie z. B. Hühnereiweiß-freie Präparate

**Immunsuppression**

- Lebendimpfstoffe sind grundsätzlich kontraindiziert bei angeborener, erworbener oder medikamentös induzierter Immunsuppression (detaillierte Entscheidungshilfen für behandelnde Ärzt:innen unter <http://www.rki.de/immundefizienz>)

**Schwangerschaft**

- für die Lebendimpfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen stellt eine Schwangerschaft eine Kontraindikation dar
- während der Schwangerschaft sollten nur empfohlene und dringende impfungen durchgeführt werden, viele Totimpfstoffe können aber problemlos ab dem 2. Trimenon gegeben werden
- bei der Gelbfieber-Impfung sollte eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden
- weitere Informationen bietet auch das RKI-Faktenblatt zu Impfungen in der Schwangerschaft

**Gut zu wissen:**

- Vor jeder Impfung gibt es ein Aufklärungsgespräch, bei dem die richtigen Kontraindikationen abgefragt werden.
- Sprechen Sie dabei auch vermutete Kontraindikationen an, wenn sie sich unsicher sind.
- Beim Aufklärungsgespräch wird sowohl über den Nutzen der Impfung als auch über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt.

Dieses Faktenblatt soll Ärztinnen und ihren PatientInnen einen schnellen Überblick über echte und falsche Kontraindikationen geben. Für das Aufklärungsgespräch sind die Fachinformationen des jeweiligen Impfstoffs maßgeblich.  
Online unter: [www.rki.de/impfen-faktenblaetter](http://www.rki.de/impfen-faktenblaetter)  
Weitere Informationen unter: Epid Bull 4/2023, S.33 | Stand: Februar 2023 | Gestaltung: [www.infotext-berlin.de](http://www.infotext-berlin.de)

ROBERT KOCH INSTITUT

**Abbildung 2:**  
**Richtige Kontraindikationen: Echte Gründe gegen eine Impfung!**  
(RKI, 2023)

Zu den falschen Kontraindikationen gehören vor allem diverse Komorbiditäten wie unter anderem chronische Erkrankungen ohne Immunsuppression, neurologische Erkrankungen, Krebserkrankungen und Gerinnungsstörungen. Schwangerschaft und verschiedene pädiatrische Gruppen wie Frühgeborene, gestillte Säuglinge oder Kinder schwangerer Mütter werden auch als falsche Kontraindikation aufgeführt. Zu allen diesen werden dabei spezifische Konstellationen berücksichtigt und angegeben (z. B. spezifische Impfungen).

Als richtige Kontraindikationen sind vor allem schwere Akuterkrankungen, schwere Allergien, Schwangerschaft und Immunsuppression zu berücksichtigen. Auch hier wird auf Sonderfälle hingewiesen, in denen z. B. eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden sollte.

### Weitere Faktenblätter:

- FSME-Impfung
- Herpes-zoster-Impfung
- HPV-Impfung
- Impfungen in der Schwangerschaft
- Influenza-Impfung
- Masern-Impfung

## Vor 20 Jahren

Was uns vor genau 20 Jahren bewegte? Das finden Sie im AVP-Archiv heraus:

<https://www.akdae.de/arnzneimitteltherapie/avp/ausgaben>.

Hier eine kleine Auswahl aus der Aprilausgabe des Jahres 2003:

### Das Editorial

In der zweiten AVP-Ausgabe des Jahres 2003 widmete Prof. Höffler sein Editorial der Phytotherapie: *“Der Glaube, mit Pflanzen heilen zu können, dem teilweise auch alte Erfahrungen von Ärzten und Laien zugrunde liegen, sitzt tief. [...] Die Vorstellung, pflanzliche Medikamente seien „harmlos“, ist fest verankert und lässt außer Acht, dass es in der Natur hochgiftige Substanzen gibt. [...] Wer pflanzliche Medikamente verordnet, muss wissen,*

- dass die Zusammensetzung des von ihm verordneten Medikamentes keineswegs immer die gleiche sein muss. Nur ein Teil der pflanzlichen Medikamente ist bezüglich des Wirkstoffgehaltes standardisiert.
- dass er außer dem gewünschten Wirkstoff noch eine größere Zahl anderer, weitgehend unbekannter Stoffe dem Patienten zuführt. Deren Wirkungen und Nebenwirkungen sind nicht oder wenig bekannt.
- dass nur bei wenigen pflanzlichen Medikamenten ein Wirksamkeitsnachweis vorliegt, der einer kritischen Prüfung standhält.”

20 Jahre später gilt all dies weiterhin: Pflanzliche Arzneimittel sind in Deutschland immer noch sehr beliebt. Sie generieren hohe Umsätze für die Hersteller und Apotheken (1), können aber durchaus schwerwiegende Risiken bergen. Man denke nur an den sogenannten „Iberogast-Skandal“ (2). Aber Vorsicht bei vermeintlichen Wundermitteln: Immer noch fehlen aussagekräftige Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und es kann durchaus zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen.

### Editorial

#### Phytotherapie

Vor 60 Jahren suchten meine beiden Schwestern auf Anordnung ihrer BDM-Führerinnen „Heilkräuter“ (BDM = Bund deutscher Mädel). Auf unserem Dachboden sammelten sich so zur „Beförderung der deutschen Volksmedizin“ eine große Menge an Brennnesseln, Brombeerblättern und Kamillenblüten. Zu gerne hätte ich gewusst, was die Chirurgen in den Lazaretten mit diesem Trockenkraut angefangen haben.

Der Glaube, mit Pflanzen heilen zu können, dem teilweise auch alte Erfahrungen von Ärzten und Laien zugrunde liegen, sitzt tief. Besonders schwer sind Krankheiten, „gegen die kein Kraut gewachsen ist“. Die Phytotherapie erfreut sich nicht nur in Deutschland, sondern auch in den Vereinigten Staaten großer Beliebtheit. Besonders geschätzt wird sie von Frauen mit höherem Bildungsniveau. Die Vorstellung, pflanzliche Medikamente seien „harmlos“, ist fest verankert und lässt außer Acht, dass es in der Natur hochgiftige Substanzen gibt, wie zum Beispiel Amanitin und Phalloidin im Knollenblätterpilz, Alkaloide (Atropin, Hyoscyamin) in der Tollkirsche, oder man denke nur an höhere Dosen herzwirksamer Glykoside, die nicht nur im Fingerhut, sondern auch in vielen anderen Pflanzen vorhanden sind

(Kreuzdorn, Meerzwiebel, Maiglöckchen u.a.). Die alten Heiler und Kräuterafrauen, die gelegentlich ihr Leben als Hexen auf dem Scheiterhaufen ließen, wussten wohl darum!

Wer pflanzliche Medikamente verordnet, muss wissen,

– dass die Zusammensetzung des von ihm verordneten Medikamentes keineswegs immer die gleiche sein muss. Nur ein Teil der pflanzlichen Medikamente ist bezüglich des Wirkstoffgehaltes standardisiert. Der Wirkstoffgehalt kann nach Standort der Pflanze, Jahreszeit und verwendetem Pflanzenteil (Blätter, Stängel, Wurzel) stark schwanken.

– dass er außer dem gewünschten Wirkstoff (Hypericin als Beispiel für das Johanniskraut) noch eine größere Zahl anderer, weitgehend unbekannter Stoffe dem Patienten zuführt. Deren Wirkungen und Nebenwirkungen, zum Beispiel Einfluss auf das Cytochrom P-System, sind nicht oder wenig bekannt.

– dass nur bei wenigen pflanzlichen Medikamenten ein Wirksamkeitsnachweis vorliegt, der einer kritischen Prüfung standhält.

Unbestritten ist die Wirksamkeit von Digitalis-Glykosiden, Morphin, Papaverin und Reserpin, die heute erfreulicherweise dem Arzt in reiner Form zur Verfügung stehen. Dies ist zweifellos ein Fortschritt, der in den fünfziger Jahren sehr gefeiert wurde, hatte man bis dahin doch „Folia digitalis pulverisata“ oder „Tinctura opii“ verordnen müssen.

Zu einer Reihe von pflanzlichen Medikamenten liegen Studien vor, die eine meist schwache Wirksamkeit zumindest nicht ausschließen, wie z. B. für Ginkgo, Johanniskraut und Kürbiskernen. Bei anderen pflanzlichen Mitteln ist eine Wirkung sicher vorhanden, so zum Beispiel bei Weißdorn (Crataegus), es stehen aber wirksamere Mittel zur Verfügung. Schließlich gibt es Mittel ohne nachgewiesene Wirksamkeit wie Ginseng, Sonnenhut (Echinacea), Mariendistel (Silybum marianum) und Baldrian. Wir werden über die genannten Substanzen in den nächsten Heften in lockerer Folge berichten und beginnen in diesem Heft mit Crataegus.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler,  
Darmstadt  
[dhoeffler@t-online.de](mailto:dhoeffler@t-online.de)

### Literatur

- 1 Brand, M: Pharmabranche mit Verdauungsproblem: <https://de.statista.com/infografik/18764/geschaetzter-umsatz-mit-rezeptfreien-verdauungsmitteln-in-deutschland/> (letzter Zugriff: 6. Juni 2023). 23. Juli 2019.
- 2 Staatsanwalt ermittelt gegen Ex-Bayer-Mitarbeiter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/09/18/staatsanwalt-ermittelt-gegen-ex-bayer-mitarbeiter> (letzter Zugriff: 6. Juni 2023). DAZ online vom 18. September 2020.

**Arzneimittel – kritisch betrachtet**

„Mit Ezetimib ist Ende 2002 ein Cholesterinsenker mit einem neuen Wirkprinzip zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen worden. Die Breite der zugelassenen Indikationen ist erstaunlich (homo- und heterozygote familiäre sowie nicht-familiäre Hypercholesterinämien in Kombination mit Statinen, aber auch als Monotherapie; Sitosterinämie), denn es liegen keinerlei Studien mit relevanten Endpunkten vor, die eine Gleichwertigkeit zu der etablierten Statintherapie belegen.“ Ja, genau. Auch heute, 20 Jahre später fehlt weiterhin der Nachweis, dass Ezetimib, das mittlerweile generisch für wenige Centbeträge pro Tag verfügbar ist, harte, patientenrelevante Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität positiv beeinflusst. Trotzdem steigen die Verordnungszahlen von Ezetimib ununterbrochen seit Jahren (3).

3 Schirmer B, Schuler J: Lipidstoffwechselstörungen. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2022. Berlin: Springer-Verlag, 2022; 287-302.

**Ezetimib (Ezetrol®), ein neuer Cholesterinsenker**

Mit Ezetimib ist Ende 2002 ein Cholesterinsenker mit einem neuen Wirkprinzip zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen worden. Die Breite der zugelassenen Indikationen ist erstaunlich (homo- und heterozygote familiäre sowie nicht-familiäre Hypercholesterinämien in Kombination mit Statinen, aber auch als Monotherapie; Sitosterinämie), denn es liegen keinerlei Studien mit relevanten Endpunkten vor, die eine Gleichwertigkeit zu der etablierten Statintherapie belegen.

Ezetimib wird nach enteraler Resorption in der Leber glucuronidiert, über die Galle ausgeschieden und hemmt in dieser Form am Bürstensaum des Dünndarms die Cholesterinresorption. Bei eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Halbwertszeit von 22 Stunden auf das Mehrfache verlängern.

**Klinische Datenlage**

Nur ein Teil der klinischen Untersuchungen mit Ezetimib ist vollständig veröffentlicht. Alle Daten stammen aus Kurzzeitstudien über zwei bis drei Monate als Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit Statinen. Überprüft wurde die cholesterinsenkende Wirksamkeit (Veränderung des LDL-Cholesterins). Langzeitstudien mit klinisch relevanten Endpunkten liegen nicht vor. Gepoolte Daten aus zwei Phase-II Studien zur Dosisfindung zeigen eine Senkung des LDL-Cholesterins um ca. 18% unter einer Monotherapie mit 10 mg Ezetemib (1). Diese Befunde konnten in zwei Phase-III-Studien (2) mit 827 beziehungsweise 892 Patienten reproduziert werden (Senkung des LDL-Cholesterins um 16,9 bzw. 17,7%). Ergänzt man eine Statintherapie mit 10 mg Ezetimib, so ist die LDL-Cholesterin senkende Wirkung (gegenüber den Werten unter reiner Statinbehandlung) im Vergleich zu Placebo um 21% stärker, allerdings waren die Statine bei einem Teil der Patienten in dieser Arbeit (3) unterdosiert. Eine Studie mit 50 Patienten mit

homozygoter familiärer Hypercholesterinämie weist ebenfalls einen additiven Effekt der Kombination nach (4): Das LDL-Cholesterin wurde mit einer hochdosierten Statinbehandlung plus Ezetemib von durchschnittlich 320 auf 260 mg/dl gesenkt. Ob der klinische Verlauf hierdurch beeinflussbar ist, bleibt unbekannt. Auf das HDL-Cholesterin hat Ezetemib keinen sicher positiven Effekt.

Die cholesterinsenkende Wirkung ist nach diesen Ergebnissen sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Statinen gesichert. Die Langzeitsicherheit bleibt jedoch aufgrund fehlender Daten nicht beurteilbar. In den Kurzzeitstudien fiel bei 5,9% der Patienten eine Transaminasenerhöhung unter Kombination mit Statinen auf. Diese Kombination ist bei Lebererkrankungen daher kontraindiziert. Rhabdomyolysen wurden durch die Kombination bisher nicht vermehrt gesehen.

Fehlende Langzeitdaten mit relevanten Endpunkten sind nicht nur ein Schönheitsfehler: Ergebnisse aus der Heart Protection Study (HPS) (5) weisen darauf hin, dass weder die Höhe des Ausgangscholesterins noch das Ausmaß der Lipidsenkung entscheidend für den gefäßprotektiven Effekt der Statine sind. Zielwerte für das LDL-Cholesterin werden hierdurch in Frage gestellt. Die Befunde kommen nicht überraschend: Für Statine werden seit langem vielfältige Cholesterin-unabhängige Effekte auf Gerinnung, Endothelfunktion und entzündliche Vorgänge in atherosklerotischen Plaques diskutiert, die auch nach den Daten der HPS mitentscheidend für den Gesamtnutzen zu sein scheinen (6–9). Zwischen den Statinen bestehen bezüglich dieser Effekte deutliche Unterschiede. Vor diesem Hintergrund und den Erfahrungen mit Cerivastatin (Lipobay®) wird deutlich, dass bei der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nur solche Wirkstoffe angewandt werden sollten, für die ein klinisch relevant

ter Nutzen in methodisch gut durchgeführten Outcome-Studien nachgewiesen wurde. Dies ist für Ezetimib in keiner der zugelassenen Indikationen der Fall.

**Kosten**

Die monatlichen Therapiekosten liegen um 55,00 €. Zu beachten bleibt, dass die Kosten von Ezetimib in der Regel zu den Kosten eines Statins hinzuzurechnen sind.

**Hinweis**

Das Literaturverzeichnis kann auf der Homepage der AkdÄ unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abgerufen werden.

*Dr. med. Andreas von Maxen  
Zentralkrankenhaus  
Sankt-Jürgen-Straße  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Bremen  
[a.maxen@klinpharm-bremen.de](mailto:a.maxen@klinpharm-bremen.de)*

**FAZIT**

Ezetimib stellt keine Alternative zu einer Behandlung mit Statinen bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie dar. Auch die Kombination kann zur Zeit aufgrund fehlender Langzeitdaten und den Ergebnissen der Heart Protection Study nicht empfohlen werden.

Eine Nischenindikation könnte die Behandlung der schweren familiären Hypercholesterinämie darstellen, auch wenn der Stellenwert durch entsprechende Endpunktstudien erst noch gesichert werden muss.

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

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

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

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

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

## Impressum

### Herausgeber

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

### Redaktion

#### Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

#### Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel

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

#### Dezernat 9 – Digitale Kammerverwaltung

Joachim Jordan (Online-Realisierung)

#### Anschrift der Redaktion

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



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

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

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

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

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

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

© Bundesärztekammer 2023

