



JAHRE

Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 51 – Ausgabe 1

April 2024



EDITORIAL	
Ein halbes Jahrhundert unabhängige Arzneimittelinformation – Arzneiverordnung in der Praxis	3
THERAPIE AKTUELL	
Was ich schon immer über Bluthochdruck wissen wollte...	5
Polymyalgia rheumatica: Behandlung von Erwachsenen bei Non-Response oder Unverträglichkeit von Kortikosteroiden	12
Behandlung der Schizophrenie: Status quo der Pharmakotherapie	15
Finerenon bei Typ-2-Diabetes: Schutz für Herz und Niere – oder doch nicht?	19
ARZNEIMITTELNUTZENBEWERTUNG	
Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Beteiligung der AkdÄ im Jahr 2023	22
FALLBERICHTE	
Medikationsfehler und das „Schweizer Käse“-Modell: schwerwiegende Verwechslung	28
NEBENWIRKUNGEN AKTUELL	
Medikationsfehler: falscher Applikationsweg	32
Akzidentelle intravenöse statt oraler Applikation	32
Tägliche statt wöchentlicher Gabe von Methotrexat	35
RISIKOINFORMATIONEN	
Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem zweiten Halbjahr 2023	37
NEUE ARZNEIMITTEL	
Bivalenter, rekombinanter Impfstoff gegen das Respiratorische Synzytial-Virus (Abrysvo®) – Markteinführung	43
Tirzepatid (Mounjaro®) – Markteinführung	46
Fezolinetant (Veoza®) – Markteinführung	51
WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL	
Auswirkungen des Klimawandels auf die Gesundheit – RKI-Bericht	56
50 JAHRE AVP – IN EIGENER SACHE	
Grußwort von Dr. med. (I) Klaus Reinhardt, Präsident der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetages	64
Grußwort von Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der AkdÄ	65
50 Jahre Arzneiverordnung, 50 Jahre unabhängige Arzneimittelinformation	66
„Rationale Medizin ist auf die Dauer die wirksamste und wirtschaftlichste“: Interview mit Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen	72
Fünf Fragen an das Redaktionskollegium	80
Der Aktionsplan AMTS 2021–2024: Eine umfassende Betrachtung	84
Der Bereich „Arzneimittelversorgung“ hat sich bei der AkdÄ etabliert	96
Rolle der AkdÄ im nationalen Pharmakovigilanz-System	98
Unabhängig und aktuell – Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ	106
In der Bibliothek	109
Interessantes aus 50 Jahren AVP	111
PERSONALIA	
Mitteilungen und neue Mitglieder der AkdÄ	117
IN EIGENER SACHE	
Informationen der AkdÄ	120

Ein halbes Jahrhundert unabhängige Arzneimittelinformation – Arzneiverordnung in der Praxis

Finerenon wird als eine der vier Säulen der Therapie der kardierenalen Protektion bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 2 gepriesen (1). In der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde bei dem Arzneimittel aber kein Zusatznutzen zur Behandlung der diabetischen Nephropathie erkannt (2). Wie kann das sein?

Bei 22 Mitgliedern der Taskforce „Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen“, die die neue Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) mit herausbrachten, haben lediglich zwei angegeben, dass sie keine Interessenkonflikte haben (3). In dieser Leitlinie werden beispielsweise Mineralokortikoidantagonisten wie Finerenon als Klasse-I-Empfehlung für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos und zur Verminderung des Risikos für Nierenversagen genannt.

Die Definition der Sekundärprophylaxe in der lipidsenkenden Therapie wird auf Indikationen, die in Studien nicht untersucht wurden (Plaques in der Carotis), ausgedehnt (4). Wie kann so etwas passieren?

Soll wirklich jeder mit einem BMI > 30 kg/m² einen GLP-1-Agonisten bekommen, wie uns die Pharmaindustrie suggerieren will? Soll die Gemeinschaft aller Versicherten dafür aufkommen?

Von den Top 100 Pharmaunternehmen gaben im Jahr 2015 89 % mehr Geld für Werbung und Verkaufsförderung aus als für Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln. 64 Unternehmen investierten doppelt so viel, 58 dreimal so viel, 43 fünfmal so viel und 27 sogar zehnmal so viel in Werbung und Verkauf (5).

Um zu diesem Werbeaufwand einen unabhängigen evidenzbasierten Gegenpol zu schaffen, wurde die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 1911 gegründet.* Vor 50 Jahren wurde als Publikationsorgan dieser Kommission die Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)“ ins Leben gerufen. Die Redaktion verpflichtet sich nach bestem Wissen und Gewissen Arzneimittelinformation sachlich und evidenzbasiert zu berichten.

Was heißt das? Die Weltgesundheitsorganisation definiert es so (6): „*Rationale Arzneimitteltherapie bedeutet, dass jeder Patient eine Medikation erhält, die für seinen klinischen Bedarf angemessen ist, in Dosen, die den Anforderungen entsprechen, für einen angemessenen Zeitraum und zu den niedrigsten Kosten für ihn und die Gemeinschaft.*“

Über Jahrzehnte wurde AVP von Prof. Dr. med. Dietrich Höffler als Chefredakteur geprägt. Unter seiner redaktionellen Leitung sind zahlreiche Artikel erschienen, die auch heute noch als Mahnung gesehen werden können, wie z. B. in Aufgabe 2/1998: „1000 DM für einen Erfahrungsbericht – oder wie steigere ich den Produktumsatz“ (7). Hier wird beschrieben – was auch heute leider noch gilt – wie subtil die Pharmaindustrie versucht, durch Gratifikationen auf das Urteil der Ärztinnen und Ärzte Einfluss zu nehmen.

Ein wichtiger Zeitzeuge, der das Geschehen als Vorsitzender und nun Ehrenmitglied der AkdÄ über Jahrzehnte kritisch beobachtet und sich diesen Tendenzen entgegengestellt

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Agarwal R, Fouque D. The foundation and the four pillars of treatment for cardiorenal protection in people with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023; 38(2):253–7. doi: 10.1093/ndt/gfac331.
- 2 Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Anlage XIIa – Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie). Berlin; 17.8.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9750/2023-08-17-AM-RL-XII_Finerenon_D-908_TrG.pdf.
- 3 Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal* 2023; 44(39):4043–140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- 4 Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020; 41(1): 111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

*Im Jahr 1911 wurde die Arzneimittelkommission der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin gegründet, um insbesondere vor den Gefahren bei der Arzneimittelbehandlung zu warnen. Zwar konnte die Kommission bis in den Jahren 1937 und 1938 ihre Informationen herausgeben, allerdings wurden diese bereits 1934 durch den damaligen Reichsarbeitsminister für die kassenärztliche Verordnung außer Kraft gesetzt. Erst als nach Überwindung der Kriegs- und Nachkriegsnotzeiten endlich gesetzgeberische Maßnahmen für das Arzneimittelwesen vorbereitet werden sollten, konnte an neue Initiativen der Arzneimittelkommission gedacht werden. So wurde die Kommission 1952 unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Freiherr Hans von Kreß neu konstituiert als Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

hat, ist Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen. In der aktuellen Jubiläumsausgabe von AVP befindet sich ein Interview mit ihm und auch weitere Artikel zur langen Geschichte unseres Blattes.

Einiges hat sich schon verändert: So wurde AVP zum Beispiel 2014 von einer gedruckten Version in eine Online-Version umgewandelt, um schneller und zielgerichteter sein zu können. Doch weitere spannende Herausforderungen stehen uns bevor: Wie wird künstliche Intelligenz medizinische Informationen beeinflussen? Wer eine unendliche Vielzahl von Möglichkeiten statistisch prüfen kann, wird für ein Arzneimittel eine Möglichkeit finden, irgendeinen Surrogatparameter mit statistischer Signifikanz und davon abgeleiteter klinischer Relevanz zu versehen. Artikel im Netz, Kommentare zu Arzneimitteln in sozialen Medien und Foren, stammen die wirklich noch von real existierenden Menschen oder von der Bot-Brigade eines Dienstleisters? Neuigkeiten werden immer weniger in gedruckter Version, sondern in neuen Informationsmedien verbreitet (X, Instagram, TikTok usw.). Wie werden wir lernen damit umzugehen? Dazu braucht es auch weiterhin – und vielleicht mehr denn je – eine unabhängige evidenzbasierte Arzneimittelinformation. Dafür steht die AkdÄ seit mehr als einem Jahrhundert. Seit 50 Jahren transportiert AVP die Informationen und Botschaften der AkdÄ zu Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, um eine kompakte und praxisbezogene Orientierungshilfe anzubieten. Dies werden wir auch zukünftig tun.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

5 Institute for Health & Socio-Economic Policy. The R&D Smokescreen. The Prioritization of Marketing & Sales in the Pharmaceutical Industry. Version 1.1; 20.10.2016. Verfügbar unter: https://www.nationalnursesunited.org/sites/default/files/nnu/files/pdf/research/TheRDSmokecreenv1_1.pdf.

6 Management Sciences for Health in Collaboration with the World Health Organization. Managing drug supply: The selection, procurement, distribution and use of pharmaceuticals. West Hartford: Kumarian Press; 1997.

7 Munter KH. DM 1000 für einen Erfahrungsbericht – oder wie steigere ich den Produkturnsatz. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1997; 24:18.

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

Im Interview:

Was ich schon immer über Bluthochdruck wissen wollte...

Nachdruck aus: KVH aktuell 2023; Heft 4: 5-11

Was die „optimale“ Hochdrucktherapie ist, wird auch unter Expertinnen und Experten weiter intensiv diskutiert. Anlässlich des Erscheinens der neuen NVL-Hypertonie beantwortet der niedergelassene Nephrologe und Hypertensiologe Dr. med. Michael Zieschang daher praxisrelevante Fragen zur aktuellen Therapie des Bluthochdrucks und gibt persönliche Empfehlungen (1).

Wie misst man den Bluthochdruck, wie überwacht man ihn?

Die Ersteinschätzung, ob eine Hypertonie vorliegen könnte, erfolgt in der Regel durch eine Praxisblutdruckmessung oder durch Selbstmessungen. Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose wird idealerweise eine 24h-Langzeitblutdruckmessung empfohlen. Falls dies nicht möglich ist, kann auch eine wiederholte Heimblutdruckmessung genügen. Ist auch das nicht möglich, sollte eine erneute Praxisblutdruckmessung etwa 3–4 Wochen später erfolgen.

Zur Therapieeinstellung und Anpassung sollten sich die Patientinnen und Patienten alle 4–6 Wochen vorstellen. Bei jedem Praxisbesuch sind Blutdruck und Pulsfrequenz zu bestimmen. Ideal wäre eine begleitende Heimblutdruckmessung ab 7 Tage vor dem Kontrolltermin 2 x morgens und 2 x abends. Sind die Therapieziele erreicht, genügen bei Patientinnen und Patienten ohne Nebenerkrankungen Kontrolltermine 1 x jährlich. Bestehen Nebenerkrankungen sollten sie alle 3–6 Monate erfolgen. Bei den Kontrollen sollten in Abhängigkeit individueller Faktoren Na, K, eGFR, Gewicht, Verträglichkeit der Medikamente und Adhärenz überprüft werden.

Wie verlässlich sind die Patienten-Eigenmessungen?

Die Langzeitblutdruckmessung ist die Referenz, insbesondere da auch Tag- und Nachtwerte erfasst werden. Da diese aber nicht dauernd durchführbar ist, vor allem nicht für regelmäßige Kontrollen, ist die Heimblutdruckmessung eine sehr gute Alternative. Sie zeigt im Durchschnitt niedrigere Werte als die Praxisblutdruckmessung hat aber gegenüber der Langzeitblutdruckmessung den Nachteil fehlender Nachtblutdruckwerte. Automatisierte Messungen in der Praxis sind zwar wünschenswert, aber oft aus räumlichen und zeitlichen Gründen nicht durchführbar. Bei den Eigenmessungen der Patienten ist zu bedenken, dass sich die Patienten ein Blutdruckmessgerät in der Regel selbst kaufen müssen. Außerdem muss überprüft werden, ob die Messungen korrekt durchgeführt werden (richtiges Gerät, ausreichende Ruhezeit, richtige Technik). Die richtige Manschettengröße sollte insbesondere bei kräftigen Oberarmen (Armumfang > 32 cm) mitbedacht werden. Hier werden mit der Standardmanschette sonst regelhaft falsch zu hohe Werte gemessen. In meiner Praxis sehe ich eine große Zahl von Patientinnen und Patienten, die gute Werte ihrer Blutdruckprotokolle vorlegen, aber in Praxismessungen trotz ausreichend Wartezeit vor der Messung regelhaft deutlich erhöhte Werte zeigen (teils über 20 mmHg). Hier vertraue ich eher den Eigenmessungen. Bei zu großen Diskrepanzen führe ich aber zumindest einmal zur Klärung eine Langzeitblutdruckmessung durch (eigene Einschätzung).

Zieschang, M.

Literatur

1 Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie 2023. [kvh.link/2304002](https://www.kvh.de/2304002)

Wann sollte man nach einem sekundären Bluthochdruck suchen?

Als Basisabklärung sollte eine Bestimmung von Natrium, Kalium, eGFR (Serumkreatinin), Lipidstatus, nüchtern Plasmaglukose oder HbA_{1c} sowie der Urinstatus mit Urinstreifen-test durchgeführt werden.

Tritt die Hypertonie im Lebensalter unter 30 Jahren auf, besteht eine therapierefraktäre Hypertonie, eine rasche Progression einer bekannten Hypertonie, ein aufgehobener Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks oder gibt es anamnestische oder klinische Hinweise auf Endorganschäden oder eine sekundäre Hypertonie, sollte nach einem sekundären Bluthochdruck gesucht werden.

Wie häufig ist mit einer Nierenarterienstenose oder einem Phäochromozytom zu rechnen bzw. was sind Hinweise? Welche Diagnostik sollte in der Hausarztpraxis eingeleitet werden?

Nierenarterienstenosen als wesentliche behebbar Ursache einer Hypertonie sind selten. Die Diagnostik bezüglich einer Nierenarterienstenose sollte nur bei therapieresistenter Hypertonie erfolgen. Nierenarterienstenosen werden nur noch bei therapieresistenter Hypertonie, rasch fortschreitendem Nierenfunktionsverlust (z. B. unter RAS-Blockade) ohne sonstige erklärbar Ursache oder bei Flash Lungenödem bei hypertensiven Krisen behandelt. Daher macht die Diagnostik auch nur dann Sinn, da sonst keine therapeutische Konsequenz daraus erfolgt. Die einfachste und für Patientinnen und Patienten am wenigsten belastende Methode ist die Duplex-Sonografie, alternativ kann man auch ein Angio-MRT durchführen lassen. Hier wird der Stenosegrad allerdings oft überschätzt (eigene Einschätzung).

Ein Phäochromozytom ist noch sehr viel seltener und sollte nur bei klinischen Hinweisen (Nebennierentumor, therapierefraktäre Hypertonie, rasche Blutdruckeskalation vor dem 40. Lebensjahr, positive Familienanamnese für ein Phäochromozytom) überprüft werden. Sowohl die Diagnostik einer Nierenarterienstenose als auch die eines Phäochromozytoms sollte durch eine in der Hochdruckdiagnostik und -therapie erfahrene Spezialistin bzw. einen Spezialisten geschehen.

Wann sollte man an einen Hyperaldosteronismus denken?

Ein primärer Hyperaldosteronismus ist deutlich häufiger als die oben genannten Hypertonieauslöser anzutreffen. Sinn macht die Diagnostik auf jeden Fall bei therapierefraktärer Hypertonie, niedrigem Kaliumwert und/oder vor dem Einsatz eines Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten (MRA). Erhält die Patientin oder der Patient schon einen MRA muss dieser mindestens vier Wochen vor der Diagnostik pausiert werden. Die Bestimmung der Aldosteron-/Reninratio ist die gängige Screeningmethode, die jedoch einigen Störeinflüssen unterliegt (eigene Einschätzung).

Gibt es Wirkstoffe, die generell zuerst eingesetzt werden sollten?

Nein. Es werden drei Wirkstoffklassen der ersten Wahl definiert: ACE-Hemmer/AT-1-Blocker, Kalziumkanalblocker und Thiazid-artige Diuretika bzw. Thiazide. Die Auswahl weiterer Wirkstoffe richtet sich nach der Wirkung und eventuellen Komorbiditäten. Diuretika sind bei Sportlern wegen des möglichen Flüssigkeitsverlusts beim Sport vermutlich eher nicht

die erste Wahl und sportartabhängig auf der Dopingliste. Bei älteren Menschen könnte wegen der mit dem Alter steigenden Wahrscheinlichkeit für beginnende Herz- oder Niereninsuffizienz ein ACE-Hemmer oder AT-1-Blocker sinnvoll sein. Bei Patientinnen/Patienten afroamerikanischer Herkunft ist der Effekt von ACE-Hemmern und AT-1-Blockern geringer als bei Kaukasiern. Bei Frauen im gebärfähigen Alter würde man ACE-Hemmer und ACE-Hemmer eher meiden und einen Kalziumantagonisten oder Metoprolol wählen (eigene Einschätzung).

Was ist beim schwer einstellbaren Blutdruck zu beachten beziehungsweise wie soll man in der Hausarztpraxis vorgehen?

Eine therapieresistente Hypertonie liegt vor, wenn mit maximal tolerierter Dosierung von drei Antihypertensiva (vorzugsweise ACE/Hemmer/AT1-Blocker, Calciumantagonisten und Diuretika) der Zielblutdruck nicht erreicht werden kann. Dann sollte eine sekundäre Ursache eines Hypertonus abgeklärt werden, der Patient bzw. die Patientin entsprechend qualifizierten Spezialistinnen oder Spezialisten vorgestellt und auch aktiv nach Endorganschäden an Herz oder Nieren geschaut werden.

Gelegentlich taucht Moxonidin bei einzelnen Patienten auf. Was ist von dem Wirkstoff zu halten?

Dieser Wirkstoff ist eher als Reservemedikament einzustufen. Es ist vergleichbar mit Clonidin, das sehr stark wirksam ist aber weniger Mundtrockenheit und andere Begleitscheinungen verursacht. Moxonidin kann in Situationen zum Einsatz kommen, wenn zusätzlich zur Blutdrucksenkung auch noch die Pulsfrequenz gesenkt werden soll und zum Beispiel Betablocker kontraindiziert sind (wie bei Psoriasis) oder Patienten bereits einen Kalziumantagonisten haben und deshalb Verapamil oder Diltiazem nicht in Frage kommen (eigene Einschätzung).

Welcher Zielblutdruck soll erreicht werden?

Grundsätzlich sollte ein Zielblutdruck von unter 140/90 mmHg in der Praxisblutdruckmessung erreicht werden. Die Entscheidung hängt von verschiedenen Faktoren ab: Wie hoch ist beispielsweise das kardiovaskuläre Risiko (z. B. Risikoabschätzung mit arriba)? Besteht Sturzgefahr und Neigung zu Orthostase? Macht es wirklich Sinn noch ein 4. oder 5. Blutdruckmedikament einzusetzen, um einen nicht ganz optimalen Blutdruck weiter zu verbessern? Dieses Therapieziel sollte man je nach Begleitfaktoren individualisieren. Bei betagten Patienten werden die Behandlungsziele anders aussehen als bei einem jüngeren Menschen. Und schließlich: Was wünschen Patientinnen und Patienten?

Gibt es bestimmte Erkrankungen, die niedrigere Ziele erfordern?

Ein hohes kardiovaskuläres Risiko, Diabetes mit Nierenerkrankung und Nierenerkrankungen für sich – insbesondere bei großer Proteinurie (siehe DEGAM-Leitlinie CKD (2)) – machen eine niedrigere Blutdruckeinstellung wünschenswert. Diese wird dennoch nicht immer zu erreichen sein.

2 DEGAM Leitlinie CKD. [kvh.link/2304003](https://www.kvh.at/link/2304003)

Welcher Zielbereich ist aktuell zur Behandlung anzustreben? Sind die niedrigeren Therapieziele in den USA adäquat?

Die NVL-Hypertonie hält die in den USA gewählten niedrigeren Zielwerte nicht für jede Patientin/ jeden Patienten für angebracht. Dies wird durch die Empfehlung des Zielkorridors ersetzt. In der SPRINT-Studie, die oft als Beleg für die Notwendigkeit niedrigerer Blutdruckziele herangezogen wird, beträgt die NNT bei den über 75-Jährigen 232 und es wird überhaupt die Signifikanz verfehlt, außerdem sind die dort ermittelten Werte niedriger als bei unseren üblichen Praxismessungen (eigene Einschätzung) (3).

3 Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD et al.: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.

Wie schnell soll der Blutdruck gesenkt werden?

Der Blutdruck sollte langsam, im Verlaufe von Wochen und Monaten in den Zielbereich gesenkt werden (eigene Einschätzung).

In welchen Abständen sollte die Blutdruckeinstellung kontrolliert werden? Wann steigert man die Dosis, wenn das Ergebnis noch nicht zufriedenstellend ist? Steigert man abhängig vom Ausmaß der Blutdruckerhöhung schneller?

Kontrollen sind nach 4–6 Wochen notwendig. Bei besonders hohen Werten (> 180/100 mmHg) zu Anfang wöchentlich. Dann wird man versuchen, den Blutdruck um 10 bis maximal 20 % zu senken, um dann langsamer die Blutdruckwerte zu reduzieren. Bei einem hypertensiven Notfall ist man unter Umständen zu einem rascheren Vorgehen gezwungen (hypertensives Lungenödem, Aortendissektion usw.). Dies sollte jedoch dann immer unter stationärer Überwachung erfolgen.

Wie hoch ist der Stellenwert von Betablockern, insbesondere von Atenolol?

Betablocker schützen schlechter vor Schlaganfällen als andere Antihypertensiva (siehe hierzu auch die Vergleichstabellen der Antihypertensiva in der NVL, Tabelle 15 S. 61 (1)) und sind daher aus der Erstlinientherapie herausgefallen. Sie werden zurzeit aber wieder positiver bewertet. Wichtige Indikationen sind Herzinsuffizienz, Frequenzsenkung und die ersten 12 Monate nach Myokardinfarkt. Atenolol setzt niemand mehr neu an, da die Studienergebnisse mit dem Wirkstoff durchweg schlechter ausgefallen sind (eigene Einschätzung). In Deutschland werden vorwiegend Metoprolol und Bisoprolol verwendet.

Ist die Diskussion um das erhöhte Risiko eines Lungenkarzinoms unter der Therapie mit ACE-Hemmern vom Tisch?

In einer neueren Metaanalyse wurde diese Frage erneut aufgeworfen (4). Aber auch diese Studie kommt zu dem Schluss, dass weitere prospektive randomisierte Studien nötig sind, um diese Frage sicher zu beantworten. Meiner Ansicht nach wird man die Verzerrung der retrospektiven Studienergebnisse durch den Husten unter ACE-Hemmern und die damit verbundene Diagnostik sonst nicht ausräumen können.

4 Wu Z, Yao T, Wang Z et al.: Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2022: 1-9.

Soll man Sartane einem ACE-Hemmer vorziehen, da sie keinen Husten machen? Ist der protektive Effekt der Sartane genauso gut belegt wie der von ACE-Hemmern?

Bezüglich ACE-Hemmern ist die Datenlage in der Indikation Hypertonie besser. In der Indikation diabetische Nephropathie ist dies genau umgekehrt. AT1-Blocker machen jedoch die Nebenwirkung Husten nicht (5). Ich persönlich bevorzuge daher die Sartane.

5 DiovanR Fachinformation Juni 2020 Novartis. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011820> letzter Abruf 4.7.2023

Bis zu welchem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion können AT1-Blocker beziehungsweise ACE-Hemmer eingesetzt werden?

Prinzipiell sind Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems bei allen Schweregraden der Niereninsuffizienz möglich. Im Bereich unter 15–20 ml geschätzter glomerulärer Filtrationsrate sollte man allerdings bedenken, dass häufig zu Beginn der Therapie die Nierenfunktion sich weiter verschlechtern kann. Man sollte dann überlegen, ob diese mögliche Verschlechterung nicht gerade den Unterschied zur Dialysepflicht ausmacht. Letztlich soll man aber bei einer harten Indikation (z. B. schwere Herzinsuffizienz) dennoch nicht auf den Einsatz verzichten. Auch sollen ACE-Hemmer oder AT1-Blocker nicht zur „Nierenrettung“ abgesetzt werden. Dieses Absetzen scheint leider die Gesamtprognose der Patientinnen und Patienten negativ zu beeinflussen. Besteht eine deutliche Hyperkaliämie-neigung, könnte dies ein Grund sein RAS-Hemmer zu reduzieren oder abzusetzen. Die Empfehlung, kaliumsenkende Maßnahmen über Diät und Diuretika hinaus mit Kaliumbindern durchzuführen, würde ich auf ganz spezielle Sonderfälle begrenzen, da ein Nachweis der Beeinflussung harter Endpunkte durch eine solche Maßnahme bisher aussteht. Die Nebenwirkungen und Interaktionen solcher Kaliumbinder können groß sein, die Tages-therapiekosten hoch (6) (eigene Einschätzung).

6 Zieschang M: Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. AVP 2023: 14-29.

Wie ist der Stellenwert der verschiedenen Diuretika in der antihypertensiven Therapie?

Bezüglich harter Endpunkte ist HCT dem Chlortalidon nicht unterlegen (7). Bezüglich Blutdrucksenkung allein sind Indapamid und Chlortalidon niedrig dosiertem HCT überlegen. Mit Verschlechterung der Niereninsuffizienz werden Diuretika vom Thiazidtyp zunehmend wirkungslos bezüglich der Diurese. Chlortalidon ist dann aber immer noch antihypertensiv wirksam.

7 Hripcsak G, Suchard MA, Shea S et al.: Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. JAMA Intern Med 2020.

Wann ist der Wechsel auf ein Schleifendiuretikum angezeigt und in welchem Verhältnis zu Thiaziden ist die Wirkung der Schleifendiuretika auf den Blutdruck einzuschätzen? Sind sie ebenbürtig?

Chlortalidon kann auch bei höheren Graden der Niereninsuffizienz bis GFR > 15 ml/min eingesetzt werden (8, 9). HCT ist bezüglich harter Endpunkte dem Chlortalidon nicht unterlegen. Xipamid sollte man wegen der starken kaliuretischen Wirkung eher nicht in der Indikation Hypertonie einsetzen (eigene Einschätzung). Für Schleifendiuretika gibt es keine guten Endpunktstudien bei Hypertonie. Daher werden sie nur eingesetzt, wenn darüber hinaus auch noch eine starke diuretische Wirkung gefragt und Überwässerung ein Problem ist.

8 Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE et al.: Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2021; 385: 2507-2519. DOI: 10.1056/NEJMoa2110730.

9 van der Giet M, Nitschmann S: [Chlorthalidone in chronic kidney disease]. Inn Med (Heidelb) 2023; 64: 298-300. doi.org/10.1007/s00108-023-01480-7.

Sollen Thiazide und Schleifendiuretika zur sequenziellen Nephronblockade kombiniert werden?

Für eine gute antihypertensive Wirkung nicht. Sinn macht das nur für eine starke diuretische Wirkung. Dann sollten die Patientinnen und Patienten aber regelmäßig bezüglich Gewicht, Kreatinin und Elektrolyten monitorisiert werden. Meine persönliche Ansicht: Bei schwer herzinsuffizienten Patienten kann es Sinn machen, ein „Sollgewicht“ festzulegen und mit den Patientinnen/Patienten zu vereinbaren, bei Überschreitung dieses Sollgewichts von mehr als 2 kg das Thiazid zusätzlich für einige Tage bis zum Wiedererreichen des Sollgewichts einzunehmen und dann wieder abzusetzen. Je nach Ausgangskalium und Kreatinin würde ich unter laufender sequenzieller Nephronblockade Kreatinin und Elektrolyte alle 4–6 Wochen kontrollieren. Fast noch wichtiger ist aber die fallweise Zwischenkontrolle: Etwa, wenn die Patientin/der Patient unter Durchfall, Fieber oder anderen schweren Erkrankungen leidet oder nichtsteroidale Antirheumatika oder Coxibe einnimmt. Die Zwischenkontrollen sollten erfolgen, da die sequenzielle Nephronblockade viele Regulationsmechanismen der Niere außer Kraft setzt. Insgesamt ist dies eine sehr gut diuretisch wirksame Therapie, die aber gerade deshalb aufmerksamer Überwachung bedarf. Diesen Aufwand wird man aber nur betreiben wollen, wenn man auch wirklich muss.

Wann kann eine Fixkombination sinnvoll sein?

Der Nachteil einer Fixkombination besteht darin, dass eine Anpassung der Dosierung eines der Wirkstoffe umständlich ist und jeweils die Verordnung des kompletten Kombinationspräparats notwendig macht. Außerdem wird es schwieriger bei fraglichen Nebenwirkungen den Wirkstoff herauszufinden, der die Ursache ist (eigene Einschätzung).

Eine Fixkombination kann Sinn machen, wenn man eine feste gute Einstellung erreicht hat und der Patient über zu viele Tabletten klagt. Dann lässt sich so die Tablettenlast reduzieren. Von einer generellen Empfehlung für Fixkombinationen halte ich wenig, da damit schwerer die richtige Dosis der Medikamente gefunden werden kann, und harte Endpunkte dadurch bisher nicht nachweisbar verbessert werden konnten (10).

¹⁰ Zieschang, M.: Antihypertensive Fixkombination zur Initialtherapie – keine gut begründete Empfehlung. AVP 1/2022: 9-12.

Immer wieder kommen Patienten, die bei Werten um 180 mmHg mit der Diagnose einer hypertensive Krise in der Notaufnahme waren, ohne entsprechende Begleitsymptome (außer Panik). Wann ist das ein Notfall und wann ist ein Bluthochdruck akut gefährlich?

In der NVL-Hypertonie wird zwischen einer hypertensiven Entgleisung mit Blutdruckwerten > 180 systolisch und > 110 mmHg diastolisch ohne Begleitsymptome und einem hypertensiven Notfall mit Begleitsymptomen (Gehirn/Herz/Lunge/Niere) unterschieden (1). Ein hoher Blutdruck an sich begründet keine Gefährlichkeit für die Lebensprognose der Patienten. Bei einer Panikattacke ist der Blutdruck in der Regel auch erhöht. Senkt man den Blutdruck medikamentös zu energisch, kann man später Probleme mit einem zu niedrigen Blutdruck bekommen, wenn sich die Angstsymptome wieder bessern.

Als Hausärztin/Hausarzt wird man vielfach gebeten, den Blutdruck von Schwangeren zu behandeln. Wie sind die neuen Blutdruckziele in der Schwangerschaft?

Bei Schwangeren werden jetzt neu Blutdruckwerte < 140/90 mmHg angestrebt. Dies scheint die Häufigkeit einer Eklampsie zu vermindern, ohne das Kind zu gefährden. Medikamente der ersten Wahl sind Methyldopa, Metoprolol und Nifedipin retard.

Wie ist Ihr Fazit zur Hypertoniebehandlung?

Meine persönliche Einschätzung zur Auswahl der antihypertensiven Medikamente innerhalb einer Wirkstoffklasse: Ich entscheide mich für ein Medikament, mit dem ich besonders viel Erfahrung habe. Dies wird in der Regel das Präparat sein mit der besten Resorption, der längsten Wirkdauer auch ohne Retardierung, mit dem eine Dosierung einmal täglich möglich ist.

Die neue NVL-Hypertonie ist eine wichtige systematisch entwickelte Entscheidungshilfe zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. Als Nachschlagewerk sei sie jeder Kollegin und jedem Kollegen empfohlen. Die Kurzfassung gehört in die Kitteltasche oder auf das Smartphone.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie,
Koautor der Nationalen VersorgungsLeitlinie Hypertonie.

Das Interview mit Michael Zieschang führte Dr. med. Joachim Seffrin.

Polymyalgia rheumatica:

Behandlung von Erwachsenen bei Non-Response oder Unverträglichkeit von Kortikosteroiden

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die Menschen – bevorzugt Frauen – ab dem 50. Lebensjahr betrifft. Die Inzidenz der PMR steigt ab dem 50. bis zum 80. Lebensjahr an, wobei Frauen ein Lebenszeit-Inzidenzrisiko von 2,4 % und Männer eines von 1,7 % tragen.

PMR geht typischerweise mit bilateralen Schulter-Nacken-Schmerzen, geringgradigem Fieber, Abgeschlagenheit und prolongierter morgendlicher Muskelsteifigkeit einher. Mitbeteiligt sind oft die Schultergelenke ohne eindeutige Synovialitis, aber mit häufigem echokardiographischem Nachweis (bis zu 80 %) einer subacromialen Bursitis. Seltener ist auch die Beckengürtelmuskulatur mitbefallen. Im Labor finden sich typischerweise hohe Entzündungsparameter (BSG, CRP) aber keine klassischen Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper (ANA) oder Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA).

Die Diagnose wird nach den gemeinsamen EULAR/ACR-Kriterien aufgrund einer typischen Klinik in Verbindung mit erhöhten Entzündungsparametern (BSG, CRP) und dem prompten Ansprechen auf Glukokortikosteroide (GC) gestellt (1-4). Die Liste der Differenzialdiagnosen (PMR-Mimics) wird angeführt von seronegativer rheumatoider Arthritis (RA), Spondyloarthritis, Kristallarthropathien, Autoimmunmyositis, Fibromyalgie und Osteoarthritis (5). Alle PMR-Patienten müssen sorgfältig auf das Vorhandensein einer zusätzlichen Riesenzellerarteriitis (RZA) der Temporalarterien (M. Horton), des Aortenbogens, seiner Abgangsäste und der Aorta abdominalis untersucht werden. PMR und RZA kommen in 30–40 % der Patienten gemeinsam vor und zeichnen sich durch eine ähnliche Immunpathogenese und überlappende Klinik aus, wobei die unbehandelte RZA immer ein erhöhtes Risiko für eine akute ein- oder beidseitige Erblindung birgt. Ein RZA-Verdacht bei neu aufgetretenen Sehstörungen ist daher ein rheumatologisch-internistischer Notfall, der, wenn bestätigt, einen sofortigen Therapiebeginn mit hochdosierten GC erfordert.

Therapie

Die absolut entscheidende Erstlinientherapie bei PMR und RZA sind Langzeitgabe von GC, die als morgendliche Einmaldosis p.o. von initial 15–25 mg Prednison/Tag bei PMR und 40–60 mg Prednison/Tag bei RZA verabreicht werden. Im Falle einer drohenden Erblindung bei RZA hat sich eine i.v. Pulstherapie mit Methylprednisolon (250–1000 mg/Tag) über drei Tage bewährt, bevor anschließend Prednison p.o. weitergegeben wird (6, 7). Für beide Krankheitsbilder werden Reduktionsschemata der GC empfohlen, um die Gesamtdosis wegen des erheblichen Nebenwirkungsrisikos einer Langzeittherapie (Steroiddiabetes, Osteoporose, Cushing-Syndrom, Muskelabbau) zu minimieren.

Behandlung von PMR

Bei **PMR** soll Prednison innerhalb von vier bis acht Wochen von initial 15–25 mg/Tag auf 10 mg/Tag reduziert werden und danach alle vier Wochen um 2,5 mg/Tag und ab der 10.

Peter, H.-H.

Literatur

- Rosenberg H, Halman S, Yadav K. Polymyalgia rheumatica. Canadian Medical Association Journal 2021; 193(46):E1770. doi: 10.1503/cmaj.210541.
- Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pazzola G, Salvarani C. Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. Ann Rheum Dis 2014; 73(6):1190–3. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204167.
- Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2012; 71(4):484–92. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200329.
- Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. JAMA 2016; 315(22):2442–58. doi: 10.1001/jama.2016.5444.
- Mahmood SB, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: An updated review. Cleve Clin J Med 2020; 87(9):549–56. doi: 10.3949/ccjm.87a.20008.
- Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2015; 74(10):1799–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492.
- Horvath L, Hellmich B. Therapie der Riesenzellerarteriitis und Polymyalgia rheumatica. Z Rheumatol 2020; 79(2):175–85. doi: 10.1007/s00393-020-00754-x.

Woche um 1 mg/Tag bis zum völligen Stopp der GC nach spätestens zwölf Monaten. Während der Prednison-Reduktionsphase kommt es häufig zu Rezidiven (20–30 %), die eine Erhöhung des Prednisons auf die letzte effektive Präzidiv-Dosis erfordern; diese soll dann in vier bis acht Wochen wieder auf die Dosis zum Zeitpunkt des Rezidivs reduziert werden. Gelingt dies nicht, ist die Kombination mit Methotrexat (MTX) (0,3 mg/kg Körpergewicht pro Woche, entsprechend 10–15 mg p.o. oder s.c. einmal wöchentlich) indiziert, um mittelfristig GC einzusparen. Für die Effektivität von MTX gibt es mehrere prospektiv randomisierte Studien, allerdings mit eher kleinen Fallzahlen (8–10). Vergleichbare Studien liegen für Leflunomid und Azathioprin nicht vor.

In einem Viertel aller PMR-Patienten ist eine GC-Therapie länger als drei Jahre erforderlich. Prädiktoren hierfür sind hohe initiale Entzündungsaktivität (CRP > 40 mg/dl), schwer zu kontrollierende Krankheitsaktivität in den ersten zwölf Monaten, früher MTX-Einsatz und weibliches Geschlecht (11). Die hohe Langzeitgabe von GC ist wegen zahlreicher Nebenwirkungen unbefriedigend. Durch eine Kombination mit MTX kommt es in einer sechsjährigen Langzeitbeobachtung zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Reduktion der mittleren Entzündungsaktivität (CRP 2,4 vs. 10,2; $p < 0,04$) (9, 12). Der mittlere GC-Verbrauch, die PMR-Flare-ups und die Nebenwirkungen waren unter der Kombination MTX/GC numerisch, aber statistisch nicht signifikant geringer als unter GC allein. Ähnlich verhielt es sich auch mit dem Anteil der Patienten, die nach sechs Jahren noch GC benötigten: MTX/GC: 32 % vs. GC-Monotherapie 39 % (9). Ob im Verlaufe einer PMR-Erkrankung neben GC auch MTX eingesetzt werden sollte, ist immer eine sehr individuelle Entscheidung, die vorwiegend abhängt von den Komorbiditäten und den zu erwartenden bzw. bereits eingetretenen Langzeitnebenwirkungen (13). Bei der Dosierung von MTX ist zu bedenken, dass 7,5 mg/Woche wahrscheinlich zu niedrig ist, um eine signifikante Wirkung zu erzielen (6), während Dosen > 20 mg/Woche öfter zu vermehrten Nebenwirkungen (Infektanfälligkeit und Übelkeit) führen können. In den meisten Studien finden sich deshalb MTX-Dosen von 10–15 mg/Woche p.o. oder s.c. Überzeugend starke Effekte von MTX in der Rezidivprophylaxe sind nicht berichtet worden (7).

Biologika

Von den in der Rheumatologie bewährten Biologika zeigen IL6-Rezeptor blockierende monoklonale Antikörper mit Tocilizumab (TCZ) oder Sarilumab (SAR) (14) in Pilotstudien ein vielversprechendes Potenzial zur Einsparung von GC. TCZ scheint sich besonders zu bewähren bei schweren PMR-Verläufen (15, 16) und der Kombination mit RZA, während TFN-Inhibitoren unwirksam waren (17). In einer kürzlichen randomisierten Proof-of-concept-Studie zeigte auch Rituximab (RTX) einen guten kortikosteroidsparenden Effekt bei PMR (18). Bisher hat aber nur TCZ Eingang in die Therapie schwerer, MTX-resistenter PMR-Verläufe gefunden und wirkt auch als Erstlinientherapie (15, 7, 19).

Behandlung von PMR mit RZA

Auch bei **PMR mit RZA** besteht die obligate Erstlinientherapie aus GC in einer Initialdosis von 40–60 mg Prednison/Tag p.o. Nur bei beginnenden Visusstörungen werden Methylprednisolon 250–1000 mg i.v. über drei Tage empfohlen (7, 20). Nach Erreichen einer Remission wird eine Dosisreduktion auf 15–20 mg Prednison/Tag innerhalb von zwei bis

- 8 Marsman DE, Bolhuis TE, Broeder N den, Broeder AA den, van der Maas A. PolyMyalgia Rheumatica treatment with Methotrexate in Optimal Dose in an Early disease phase (PMR MODE): study protocol for a multicenter double-blind placebo controlled trial. *Trials* 2022; 23(1):318. doi: 10.1186/s13063-022-06263-3.
- 9 Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Gerli R, Bartoloni Bocci E, Montecucco C et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(3):395–400.
- 10 Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8):2789–97. doi: 10.1002/art.22754.
- 11 Albrecht K, Huscher D, Buttgereit F, Aringer M, Hoese G, Ochs W et al. Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. *Rheumatol Int* 2018; 38(4):569–77. doi: 10.1007/s00296-017-3874-3.
- 12 Lee JH, Choi ST, Kim JS, Yoon BY, Kwok S-K, Kim H-S et al. Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia rheumatica (PMR). *Rheumatol Int* 2013; 33(6):1475–80. doi: 10.1007/s00296-012-2580-4.
- 13 Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2004; 141(7):493–500. doi: 10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00005.
- 14 Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *New England Journal of Medicine* 2023; 389(14):1263–72. doi: 10.1056/NEJMoa2303452.
- 15 Hosoya T, Sugihara T, Miyasaka N, Yasuda S. Novel treatment strategy of polymyalgia rheumatica targeting drug-free remission. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39(3):701–2. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ozxm7y.
- 16 Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, Renaudineau Y, Marhadour T, Jousse-Joulin S et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(8):1506–10. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208742.
- 17 Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146(9):631–9. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00005.

drei Monaten angestrebt. Bei RZA-Patienten mit erhöhtem Risiko oder bereits bestehenden Komplikationen einer GC-Therapie sollte eine Kortikosteroid-sparende Therapie mit TCZ (162 mg/Wo s.c über ein Jahr (21, 22) oder alternativ MTX (0,3 mg/kg Körpergewicht pro Woche, entsprechend 10–15 mg p.o. oder s.c. einmal wöchentlich) eingeleitet werden (10); Voraussetzung für eine MTX-Therapie ist eine normale Nierenfunktion.

Aufgrund der aktuellen internationalen Datenlage und der deutschen S2k-Leitlinie ist eine PMR mit mindestens einem Rezidiv zunächst mit einer GC-Dosiserhöhung auf die zuletzt effektive Präzidiv-Dosis zu behandeln. Bei bereits bestehenden Nebenwirkungen (Osteoporose, Steroiddiabetes, Cushing-Syndrom, Muskelabbau, Steroidpsychose) und fehlender Nierenfunktionseinschränkung sollte ein Therapieversuch mit 10–15 mg MTX p.o. oder s.c. bei gleichzeitiger langsamer Reduktion der GC begonnen werden.

Biologika

Nur in Ausnahmefällen mit ungewöhnlich hoher Entzündungsaktivität, Verdacht auf Großgefäßbeteiligung und drohenden schweren Nebenwirkungen, bei denen MTX nicht zum Erfolg geführt hat, soll ein Versuch mit TCZ (162 mg/Wo s.c.) oder SAR (2 x 200 mg s.c./Monat) erwogen werden. Dabei ist zu bedenken, dass unter IL6-Blockade die Akutphase-Reaktion nahezu komplett unterdrückt wird und ein CRP-Anstieg nicht mehr als Diagnosehinweis für ein PMR/RZA-Rezidiv oder eine subakute bakterielle Entzündung (z. B. Darmdivertikulitis, septische Arthritis, Endokarditis) taugt. Für die Wirksamkeit anderer Biologika bei der PMR gibt es bisher keine gesicherte Evidenz (siehe oben).

Berücksichtigung von Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen

1. Bereits bestehende schwere Nebenwirkungen von GC (Steroiddiabetes, Osteoporose mit Spontanfrakturen, Cushing-Syndrom, Muskelabbau, Steroidpsychose) und insbesondere die klinische Kombination mit einer RZA unterstützen die Indikation für einen frühen Einsatz von TCZ (15, 22).
2. Eingeschränkte Nierenfunktion: Serumkreatinin > 1,5 mg/dl stellt eine Kontraindikation für MTX dar.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter, Freiburg
hans-hartmut.peter@uniklinik-freiburg.de

- 18 Marsman DE, den Broeder N, van den Hoogen FRJ et al.: Efficacy of rituximab in patients with polymyalgia rheumatica: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet Rheumatol* 2021; 3(11):E758-E766.
- 19 Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, Mrak D, Durechova M, Stieger J et al. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(6):838–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221126.
- 20 Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgerit F et al. S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvasculitiden. *Z Rheumatol* 2020; 79(Suppl 3):67–95. doi: 10.1007/s00393-020-00893-1.
- 21 Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10031):1921–7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2.
- 22 Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(4):317–28. doi: 10.1056/NEJMoa1613849.

Behandlung der Schizophrenie: Status quo der Pharmakotherapie

Krankheitsbild und Symptomatik

Die Schizophrenie ist eine häufige (Lebenszeitprävalenz circa ein Prozent) und schwerwiegende psychische Erkrankung, die bei den meisten Betroffenen in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter (15. bis 25. Lebensjahr) beginnt, weswegen die Erkrankung besonders gravierende Auswirkungen auf die Lebensverwirklichung und die Teilhabe am Leben hat. Die genaue Ursache der Erkrankung ist unbekannt; genetische und andere biologische Faktoren spielen eine relevante Rolle. Schizophrene Erkrankungen äußern sich durch eine Vielzahl unterschiedlicher psychischer Symptome, sodass die Symptomatik vielgestaltig ist (1).

Am häufigsten verläuft die Schizophrenie schubweise, aber auch chronisch progrediente oder auf einem bestimmten Krankheitsniveau verharrende Verläufe kommen vor, ebenso weitgehende Restitutionsen (2). Bei der häufigsten paranoiden Form dominieren im akuten Krankheitsschub psychotische Symptome das Krankheitsbild, also psychische Symptome, die mit einer Störung des Realitätsbezugs einhergehen. Besonders charakteristisch sind akustische Halluzinationen wie Stimmenhören oder Akoasmen (akustische Primitivgeräusche), Verfolgungswahn und sogenannte Ich-Störungen (Störungen der Ich-Umwelt-Grenze, zum Beispiel in Form von Gedankenentzug, Gedankeneingebung oder anderen Fremdbeeinflussungserlebnissen). Diese psychotischen Symptome im akuten Krankheitsschub werden auch Positivsymptomatik genannt (1). Bei einem relevanten Teil der Betroffenen kommt es im Laufe der Erkrankung zu einer zunehmenden Ausprägung der Negativsymptomatik, die insbesondere zwischen den Krankheitsschüben das Krankheitsbild dominiert. Beim klassischen schubförmigen Verlauf bleibt nach jedem Krankheitsschub ein größeres Ausmaß an Negativsymptomatik (auch Residualsymptomatik genannt) zurück. Hierunter wird ein Verlust von früher vorhandenen psychischen Fähigkeiten und Kompetenzen verstanden, unter anderem ein Verlust von Antrieb und Intentionalität (zielgerichtete Lebensführung), ein Verlust früherer Interessen, Aktivitäten und sozialer Kontakte, was dazu führt, dass viele Erkrankte auf kontinuierliche psychosoziale Unterstützung und Hilfe angewiesen sind. Auch kognitive Fähigkeiten gehen verloren. Die Beeinträchtigungen können weite Bereiche der kognitiven Fähigkeiten betreffen, so die Aufmerksamkeit (selektive und geteilte) und die Daueraufmerksamkeit, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis (verbal und visuell), Lernen und Gedächtnis (verbal und visuell) und sogenannte exekutive Funktionen wie Inhibitionskontrolle, Planen und Problemlösen sowie Funktionen der sozialen Kognition (1, 2).

Behandlungsstandard der Schizophrenie bei Erwachsenen in Deutschland

Grundlage des Behandlungsstandards ist vor allem die deutsche S3-Leitlinie Schizophrenie, aktualisiert zuletzt 2019 (3). Die Behandlung schizophrener Erkrankungen erfolgt grundsätzlich multimodal, das heißt mit:

- pharmakologischen,
- psychotherapeutischen und
- psychosozialen Methoden.

Bschor, T.

Literatur

- 1 Bschor T, Grüner S. Psychiatrie fast. 5. Auflage. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag; 2019.
- 2 Gaebel W, Wölwer W. Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt (Hrsg.). Schizophrenie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Heft 50; Juni 2010. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile.

Auch wenn sich der Beitrag hier auf die pharmakologische Behandlung beschränkt, sollte diese nie isoliert durchgeführt werden.

Der Behandlungsstandard unterscheidet sich nach der Phase der Erkrankung. Grob zu unterscheiden sind:

1. Akutbehandlung mit Vorherrschen psychotischer Symptome (Positivsymptomatik)
2. Rezidivprophylaxe zur Vorbeugung neuer Krankheitsschübe
3. Behandlung bei vorherrschender Negativsymptomatik
4. Behandlung bei Therapieresistenz

Grundlage der Pharmakotherapie der Schizophrenie sind die Antipsychotika (Neuroleptika). Generell ist in allen Krankheitsphasen den sogenannten atypischen Antipsychotika gegenüber den sogenannten typischen Antipsychotika der Vorrang zu geben. Der Grund ist das höhere Risiko typischer Antipsychotika für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, einschließlich der besonders gefürchteten tardiven Dyskinesien, die nach längerer Antipsychotika-Behandlung auftreten und dann auch nach Absetzen irreversibel bestehen bleiben können. Atypische Antipsychotika weisen allerdings andere, ebenfalls bedeutsame Nebenwirkungen auf. Die Bevorzugung atypischer Neuroleptika entspricht nicht nur dem Behandlungsstandard, sondern auch der Versorgungssituation in Deutschland.

Zu den regelmäßig in den oben genannten Erkrankungsphasen 1. bis 3. eingesetzten atypischen Antipsychotika zählen Amisulprid, Aripiprazol, Cariprazin, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon. Zu den häufiger verwendeten typischen Antipsychotika zählen Flupentixol, Fluphenazin, Haloperidol, Perazin, Pimozid.

Die Unterteilung in atypische und typische Antipsychotika ist aber umstritten, da für die Einteilung neben dem Risiko für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (gering versus hoch) auch weitere Eigenschaften herangezogen werden, die aber nicht auf alle üblicherweise als atypisch klassifizierten Antipsychotika zutreffen. Hierzu zählt eine bessere Wirksamkeit bei Therapieresistenz oder bei Vorherrschen von Negativsymptomatik. Auch weisen einige der üblicherweise zu den typischen Antipsychotika gezählte Arzneimittel, wie z. B. Perazin, ein relativ geringes Risiko für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auf, während wiederum einige der üblicherweise zu den atypischen Antipsychotika gezählten Arzneimittel, etwa Risperidon und Amisulprid, ein durchaus nennenswertes Risiko extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen haben. Daher werden die Begriffe typisch/atypisch zunehmend ersetzt durch die Bezeichnung Antipsychotika erster/zweiter Generation. Auch diese Einteilung ist aber uneinheitlich, da Clozapin, als Prototyp eines atypischen Antipsychotikums, bereits 1958 synthetisiert und 1972 in die Behandlung eingeführt wurde und damit zur ersten Generation zählt (1).

Anzustreben ist grundsätzlich eine Antipsychotika-Monotherapie. Für die Rezidivprophylaxe zur Vorbeugung neuer Krankheitsschübe und die Behandlung bei vorherrschender Negativsymptomatik (Phasen 2 und 3) kommen praktisch ausnahmslos atypische Antipsychotika in Betracht, da die Rezidivprophylaxe typischerweise eine Langzeitbehandlung darstellt, bei der ein typisches Antipsychotikum zu einem zu hohen Risiko für tardive Dyskinesien führen würde, und da für die Behandlung bei vorherrschender Negativsymptomatik typische Antipsychotika eine noch geringere Effektivität gegen Negativsymptomatik aufweisen als atypische Antipsychotika.

Für die Rezidivprophylaxe kommen auch intramuskulär injizierbare Depotapplikationen zur Anwendung, insbesondere wenn – wie häufig – Schwierigkeiten in der regelmäßigen Einnahme oraler Medikation bestehen. Unter den zu bevorzugenden atypischen Antipsychotika stehen hierfür zur Verfügung: Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon.

Antipsychotika haben nur eine geringe bis fragliche Wirkung auf Negativsymptomatik. Geringe Wirksamkeit gilt auch für andere Behandlungsstrategien von Negativsymptomatik. Die S3-Leitlinie Schizophrenie schreibt hierzu: „für die primären Negativsymptome als Kernsymptomkomplex der Schizophrenie gibt es jedoch nur wenige überzeugende pharmakologische, psychosoziale oder andere Behandlungsoptionen“ (3). Mit einer B-Empfehlung spricht sich die Leitlinie bei dominanter Negativsymptomatik für den Einsatz der atypischen Neuroleptika Amisulprid oder Olanzapin aus. Im Behandlungsalltag werden in dieser Situation auch die atypischen Neuroleptika Aripiprazol und Cariprazin verwendet (letzteres wurde in der S3-Leitlinie noch nicht systematisch berücksichtigt, da relevante Studien erst nach Redaktionsschluss erschienen). Ebenfalls mit einer B-Empfehlung spricht sich die S3-Leitlinie für den Einsatz von Antidepressiva aus, wenn eine neuroleptische Monotherapie unzureichende Effekte auf Negativsymptomatik hat (3). Dies entspricht auch der Versorgungspraxis.

Auch bei Akutbehandlung mit Vorherrschen psychotischer Symptome ist entsprechend dem Behandlungsstandard ein sogenanntes atypisches Antipsychotikum zu bevorzugen, unter anderem, um einen Arzneimittelwechsel beim Übergang von der Akutbehandlung zur Rezidivprophylaxe zu vermeiden. Die Gabe eines typischen Antipsychotikums ist aber kurzzeitig möglich. Dies wird insbesondere in der Notfallbehandlung so praktiziert, da typische Antipsychotika wie Haloperidol eine zuverlässige antipsychotische Wirkung mit einer sedierenden Komponente und die Möglichkeit einer parenteralen Gabe bieten.

Die Auswahl des konkreten Arzneimittels innerhalb der Gruppe der Antipsychotika richtet sich neben individuellen Vorerfahrungen und Wunsch des Patienten oder der Patientin überwiegend nach dem Nebenwirkungsprofil. Hierbei wird vorrangig nach einem Ausschlussverfahren vorgegangen. Tabelle 1 bietet eine Übersicht dazu.

Tabelle 1: Kriterien zur Auswahl von Antipsychotika (1)

Bei Vorliegen von oder Risiko für:	Arzneimittel, die <u>vermieden</u> werden sollten
Übergewicht oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, Rauchen)	Olanzapin, Clozapin und Quetiapin
Müdigkeit	Olanzapin, Clozapin und Quetiapin
Risiko für QT-Zeit-Verlängerung (angeborenes Long QT-Syndrom, Elektrolytstörungen, weitere QT-Intervall-verlängernde Medikamente, kardiovaskuläre Vorerkrankungen)	Melperon, Pimozid, Sertindol, Thioridazin, Ziprasidon und hochdosiertes, intravenöses Haloperidol
Prolaktinerhöhung, sexuelle Funktionsstörungen	Amisulprid, Paliperidon, Risperidon
epileptische Krampfanfälle	Clozapin, eingeschränkt auch Olanzapin und Quetiapin
anticholinerge Wirkungen	Clozapin

3 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Hrsg.) für die Leitliniengruppe. S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung. AWMF-Register Nr. 038-009; Version 1.0; März 2019. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html>.

Liegen keine der genannten Kontraindikationen oder Risiken vor, kann keine spezifische Empfehlung für ein bestimmtes Arzneimittel innerhalb der Gruppe der atypischen Antipsychotika gegeben werden, da für keinen Wirkstoff eine eindeutige Wirküberlegenheit oder ein eindeutig besseres Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu den restlichen Wirkstoffen nachgewiesen ist.

Eine Besonderheit stellt Clozapin dar, das nach verschiedenen Metaanalysen (z. B. (4)) und großen Registerstudien (z. B. (5)) eine überlegene Wirksamkeit bezüglich klassischer primärer Endpunkte (z. B. auf der Schizophrenie-spezifischen PANSS-Skala), Vermeidung von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, Vermeidung von Krankenhaus-Wiederaufnahme, Vermeidung von Therapieversagen, Besserung von Negativsymptomatik und suizidspezifischer und suizidunspezifischer Mortalität hat. Aufgrund seines erhöhten Risikos für Agranulozytose ist es aber kein Arzneimittel der ersten Wahl und wird daher nur bei Therapieresistenz (oder Unverträglichkeit) auf mindestens zwei andere Antipsychotika eingesetzt, unter engmaschigen Blutbildkontrollen (wöchentlich in den ersten 18 Behandlungswochen, dann monatlich).

Die Verträglichkeit der Pharmakotherapie ist in allen Krankheitsphasen regelmäßig zu überprüfen. Bei ausreichender Verträglichkeit sollte bei einer Akutbehandlung mit Vorherrschen psychotischer Symptome das Ansprechen nach zwei, spätestens nach vier Wochen überprüft werden. Im Falle des Ansprechens wird die Medikation für mindestens mehrere Monate fortgeführt; die S3-Leitlinie Schizophrenie gibt hier keine klare zeitliche Empfehlung. Im Falle des Nichtansprechens sind Ursachen hierfür zu prüfen (etwa mangelnde Adhärenz, Einnahme anderer Arzneimittel oder von Drogen, Wirkstoff-Serumspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs, krankheitserhaltende äußere Faktoren). Kann durch eine Änderung derartiger Ursachen keine Abhilfe geschaffen werden, soll auf ein Antipsychotikum mit einem anderen Rezeptorbindungsprofil gewechselt werden.

Bei mehrfach erkrankten Patienten wird eine Rezidivprophylaxe zur Vorbeugung neuer Krankheitsschübe für mindestens zwei bis fünf Jahre empfohlen. Ein Überwiegen von Negativsymptomatik besteht in der Regel als Folge mehrjähriger Erkrankungen, sodass auch hier in der Regel die Indikation für eine langfristige Pharmakotherapie besteht.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

4 Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394(10202):939–51. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.

5 Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jenedius E et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(7):686–93. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1322.

Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
Tom.Bschor.extern@bmg.bund.de

Finerenon bei Typ-2-Diabetes: Schutz für Herz und Niere – oder doch nicht?

Aktuelle Diskussion

In einer Mitteilung der Firma Bayer im Deutschen Ärzteblatt wird der Mineralokortikoid-rezeptor-Antagonist (MRA) Finerenon (Kerendia®) als innovative Therapieoption beschrieben, die „bei Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit Albuminurie das Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) verlangsamen und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen reduzieren kann“ (1). Als Beleg werden die Daten einer Metaanalyse namens FIDELITY (2) angeführt. Auch in den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) wird den MRA ein wichtiger therapeutischer Stellenwert beigemessen (3). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht das in der frühen Nutzenbewertung von Finerenon eher nicht so, wobei seine Bewertung nach Krankheitsfortschritt differenziert, erfolgte: Für Stadium 3 und 4 der diabetesbedingten CKD mit Albuminurie erkannte er keinen Zusatznutzen, für die Stadien 1 und 2 einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen (4, 5).

MRA bei diabetischer Nephropathie

Dass MRA nicht nur bei Herzinsuffizienz, sondern auch bei diabetischer Nephropathie eine wichtige therapeutische Rolle spielen könnten, wird schon lange diskutiert. Da der klassische steroidale MRA Spironolacton neben dem Mineralokortikoidrezeptor auch an andere Steroidrezeptoren bindet, birgt sein Einsatz das Risiko unangenehmer Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Libidoverlust und Impotenz. Bei dem ebenfalls steroidal Eplerenon treten diese Nebenwirkungen aufgrund seiner höheren relativen Affinität zum Mineralokortikoidrezeptor in geringerem Ausmaß auf. Mit Finerenon wurde 2022 der erste nichtsteroidale MRA zugelassen, der keine endokrine Nebenwirkungen verursachen soll.

Bestehen bleibt jedoch das Risiko der Hyperkaliämie. Es ist aufgrund des Wirkmechanismus der MRA quasi intrinsisch. Laut Fachinformation gelten für Finerenon dieselben Warnhinweise wie für die steroidalen MRA, z. B. kein Behandlungsbeginn bei Serumkalium über 5 mmol/l (6). Die Kaliumretention macht insbesondere den Einsatz von MRA in Kombination mit ACE-Inhibitoren und AT₁-Rezeptor-Antagonisten, dem unbestrittenen Therapiestandard bei Herzinsuffizienz und T2D, problematisch, da diese per se Hyperkaliämien auslösen können.

Verfügbare Evidenz

Finerenon soll die Bildung proinflammatorischer und profibrotischer Substanzen vermindern und so das Fortschreiten der CKD verlangsamen. Zur Zulassung führten die Daten zweier großer Studien, FIDELIO-DKD mit über 5600 (7) und FIGARO-DKD mit über 7300 Patienten (8). Die therapeutischen Effekte sind allerdings überschaubar. So fanden sich statistisch signifikante Mortalitätsunterschiede in keiner der beiden Studien.

Primärer Endpunkt bei FIDELIO-DKD war die Kombination aus eGFR-Abfall um mindestens 40 % gegenüber dem Ausgangswert, Nierenversagen (Nierentransplantation, chronische Dialyse, oder eGFR dauerhaft unter 15 ml/min/1,73 m²), und renal bedingtem Tod.

Mühlbauer, B.

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Kerendia® bei Typ-2-Diabetes: Schutz für Herz und Niere. Dtsch Arztebl 2023; 120(44): [26].
- 2 Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. European Heart Journal 2022; 43(6):474–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.
- 3 Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajan RA, Antunes MJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. European Heart Journal 2023; 44(39):4043–140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- 4 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII und Anlage XIIa: Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie). BAnz AT 18.01.2024 B2; Berlin; 16.11.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6284/2023-11-16-AM-RL-XII-XIIa_Finerenon_D-908_BAnz.pdf.
- 5 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII und Anlage XIIa: Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie). BAnz AT 12.09.2023 B3; Berlin; 17.8.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6130/2023-08-17-AM-RL-XII_Finerenon_D-909_BAnz.pdf.
- 6 Bayer Vital GmbH. Fachinformation „Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten“; Februar 2023.
- 7 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2020; 383(23): 2219–29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
- 8 Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2021; 385(24):2252–63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.

Dieser Endpunkt trat innerhalb von 2,6 Jahren (im Median) bei 17,8 % der mit Finerenon behandelten Patienten auf und bei 21,1 % in der Placebogruppe (Hazard Ratio [HR] 0,82; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,73–0,93; Number Needed to Treat [NNT] = 29 über 3 Jahre). Der Unterschied beruhte im Wesentlichen auf dem eGFR-Abfall (16,9 % versus 20,3 %; HR 0,81; 95 % CI 0,72–0,92). Die anderen Endpunktkomponenten unterschieden sich nicht signifikant. Der relevante sekundäre Endpunkt war eine Kombination aus nichttödlichem Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulär bedingtem Tod und Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz. Der Unterschied erreichte gerade eben statistische Signifikanz (13,0 % unter Finerenon vs. 14,8 % unter Placebo, HR 0,86; 95 % CI 0,75–0,99).

Finerenon wurde zunächst für die Behandlung von CKD bei T2D im Stadium 3 und 4 zugelassen. Kurz darauf erfolgte eine Erweiterung der Indikation auf die Stadien 1 und 2, beruhend auf den Daten der Doppelblindstudie FIGARO-DKD. Sie war ähnlich angelegt wie FIDELIO-DKD, schloss aber Patienten mit einem breiteren Spektrum an CKD-Stadien ein. Außerdem waren primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt gegenüber FIDELIO-DKD vertauscht. Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und zu 69 % Männer. Die kardiovaskulären Ereignisse des primären Endpunkts traten innerhalb von 3,4 Jahren (im Median) bei 12,4 % der Finerenon-Gruppe gegenüber 14,2 % der Placebo-Gruppe ein (HR 0,87; 95 % CI 0,76–0,98; NNT 47 über 3,5 Jahre). Der Unterschied war vorwiegend auf selteneren Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz zurückzuführen (3,2 % vs. 4,4%; HR 0,71; 95 % CI 0,56–0,90). Die anderen Endpunktkomponenten zeigten keine signifikanten Unterschiede. Auch in den renalen Variablen als kombiniertem sekundären Endpunkt fanden sich keine signifikanten Unterschiede (9,5 % vs. 10,8 %; HR 0,87; 95 % CI 0,76–1,01).

Die Verträglichkeit von Finerenon war in den Studien allgemein gut. Finerenon-bezogene Hyperkaliämie wurde erwartungsgemäß deutlich häufiger beobachtet als unter Placebo (10,8 % vs. 5,3 % in FIGARO-DKD und 11,8 % vs. 4,8 % in FIDELIO-DKD). Hyperkaliämien, die zum Absetzen der Studienmedikation zwangen, traten in FIGARO-DKD bei 1,2 % (n = 46/3683) der mit Finerenon behandelten Patienten vs. 0,4 % (n = 13/3658) in der Placebogruppe auf. In FIDELIO-DKD war dies mit 2,3 % (n = 64/2827) unter Finerenon vs. 0,9 % (n = 25/2831) unter Placebo ähnlich.

Ein Hauptkritikpunkt an der Aussagekraft der beiden Studien ist, dass nur wenige Patienten zu Beginn (4–6 %) oder im Verlauf (6–13 %) SGLT-2-Inhibitoren erhielten. Auch wenn es den Studien-Initiatoren nicht vorzuwerfen ist, bei Planung des Protokolls die damals noch nicht als therapeutischer Standard angesehenen SGLT-2-Inhibitoren nicht berücksichtigt zu haben, ändert das nichts an der kritischen Bewertung: Ob Finerenon zusätzlich zur Gabe der heutigen Standardtherapie einen Nutzen bringt, ist ungeklärt. Darüber hinaus war der Blutdruck der Studienpatienten nicht leitliniengerecht eingestellt. Selbst wenn man nicht der strengen Leitlinie der National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) folgen will, die bei Diabetikern einen systolischen Blutdruck von unter 120 mmHg fordert (9), wurden in den beiden Studien die derzeit konsentierten Blutdruckziele nicht erreicht: Mehr als ein Viertel der Studienteilnehmer hatte einen systolischen Blutdruck von über 144 mmHg.

9 Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2021; 99 (3):559–69. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.026.

Zusatznutzen

Finerenon wurde 2023 der Zusatznutzenbewertung gemäß AMNOG unterzogen. Für dieses Bewertungsverfahren wurden Teilpopulationen beider beschriebenen Studien herangezogen, um sowohl den Definitionen von T2DM und CKD zu genügen als auch eine Differenzierung in die Stadien 1/2 und 3/4 zu ermöglichen. Hierzu wurden die Diagnosekriterien der American Diabetes Association (ADA) sowie die der Leitlinie Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (10) angewandt. In der Zusammenschau der Daten kam der G-BA zu dem Beschluss, dass für die Stadien 3 und 4 der diabetesbedingten CKD mit Albuminurie kein Zusatznutzen anzuerkennen ist. Für die Stadien 1 und 2 dagegen sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In den im AMNOG definierten Kategorien des Zusatznutzes ist dies die in Ausmaß und Wahrscheinlichkeit schwächste aller möglichen positiven Bewertungen (4, 5).

Fazit für die Praxis

Damit bleibt der therapeutische Stellenwert von Finerenon ungeklärt, zumal Vergleiche zu anderen MRA komplett fehlen. Zurzeit laufen Studien mit wahrscheinlich besserer Umsetzung der gegenwärtigen Standardtherapie. Vielleicht sind diese Untersuchungen in der Lage, den Stellenwert der MRA genauer zu definieren. Bis dahin sollte Finerenon mit äußerster Zurückhaltung verordnet werden.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

¹⁰ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3:1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.63-77.

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

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt

Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Beteiligung der AkdÄ im Jahr 2023

Hintergrund

Mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V erhielt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Auftrag, den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten. Diese sogenannte „frühe“ Nutzenbewertung verpflichtet den pharmazeutischen Unternehmer (pU) seit dem 1. Januar 2011, unmittelbar nach Markteintritt eines erstattungsfähigen Arzneimittels mit neuem Wirkstoff den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nachzuweisen (1). Dies gilt auch für neu zugelassene Anwendungsgebiete dieser Arzneimittel.

Bevor der G-BA einen Beschluss fasst, auf dessen Grundlage die Preisverhandlungen zwischen pU und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) stattfinden, wird ein Stellungnahmeverfahren (schriftlich und mündlich) durchgeführt, bei dem u. a. die AkdÄ Stellung nimmt. Die Preisverhandlungen stellen sicher, dass sich der Preis des Arzneimittels an seinen nachgewiesenen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT orientiert. Damit wird der Preis neu zugelassener Arzneimittel (seit Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes im November 2022) nur noch in den ersten sechs Monaten nach Markteinführung vom pU frei festgesetzt. Danach gilt ein zwischen pU und GKV-SV vereinbarter Erstattungsbetrag. Ziel des Gesetzes ist, eine zweckmäßige, qualitativ hochwertige und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung in Deutschland sicherzustellen.

Über den Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung wurde in AVP 1/2016 berichtet (2). Das Ausmaß des Zusatznutzens eines Arzneimittels wird nach der Nutzenbewertungsverordnung definiert. Die Kategorien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Literatur

1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V [Stand: 12.3.2024]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>.

2 Bickel B. Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2016; 43(1):43-47.

Tabelle 1: Unterschiedliche Kategorien nach Nutzenbewertungsverordnung (1)

Ausmaß des Zusatznutzens	Definition
erheblich	Nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere Heilung der Erkrankung, erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.
beträchtlich	Gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.
gering	Gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.
nicht quantifizierbar	Die wissenschaftliche Datenlage lässt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu.
nicht belegt	Es ist kein Zusatznutzen belegt.
geringerer Nutzen	Der Nutzen des bewerteten Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der ZVT.

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ wurde als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis vom G-BA als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V). Die **AkdÄ-Stel-**

lungnahmen zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden auf der Homepage der AkdÄ veröffentlicht und im Anschluss an die mündliche Anhörung beim G-BA über den AkdÄ-Newsletter „AkdÄ News“ an die Abonnenten versendet (Anmeldung). Zu ausgewählten versorgungsrelevanten Wirkstoffen findet sich nach Beschlussfassung durch den G-BA eine Zusammenfassung in AVP in der Rubrik „Neue Arzneimittel: Frühe Nutzenbewertung“ (Archiv „Neue Arzneimittel“).

Die AkdÄ hat sich im Zeitraum vom 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2023* an insgesamt 240 Verfahren beteiligt. Legt man die Gesamtzahl der Verfahren beim G-BA von 978 zugrunde, liegt die durchschnittliche jährliche Beteiligung der AkdÄ bei 25 % (Abbildung 1). In Tabelle 2 ist die Beteiligung der AkdÄ im Jahr 2023 dargestellt. Weitere Informationen zur Beteiligung im Zeitraum 2011–2022 sind verfügbar unter:

https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2023-1/040.pdf.

Bei Betrachtung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, zu denen der G-BA ein Stellungnahmeverfahren bis dato eröffnet hat, steht das Therapiegebiet der onkologischen Erkrankungen mit 40 % an erster Stelle. Die Beteiligungsraten der AkdÄ an den Stellungnahmeverfahren nach Therapiegebieten sind in Abbildung 2 dargestellt.

Die Bewertung des Zusatznutzens durch die AkdÄ wird im Fazit der Stellungnahme festgehalten. Dabei stufte die AkdÄ bei 51 % der 240 eingereichten Stellungnahmen den Zusatznutzen als nicht belegt ein (Abbildung 3). Der G-BA beschloss diese Kategorie bei 46 % der 948 erfolgten Verfahren (Abbildung 4). In ihrem Fazit sah die AkdÄ bei 17 % ihrer Stellungnahmen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der G-BA beschloss bei 19 % der Verfahren einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Abbildungen 3 und 4).

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat in den 13 Jahren seit seiner Einführung eine deutlich höhere Transparenz implementiert hinsichtlich der Ergebnisse klinischer Studien, auf deren Basis neue Arzneimittel zugelassen wurden. Damit führte die frühe Nutzenbewertung zu einem enormen Informationsgewinn, von dem alle im solidarisch finanzierten Gesundheitswesen in Deutschland profitieren: Patientinnen und Patienten, Ärzteschaft sowie gesetzliche und private Krankenversicherung (3).

Seit dem 1. Oktober 2020 erhalten Vertragsärztinnen und -ärzte einen Hinweis in ihrer Verordnungssoftware, wenn für ein Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt. Unter anderem sind dabei Angaben über das Anwendungsgebiet, die Aussagesicherheit, das Ausmaß des Zusatznutzens und die Ergebnisse der klinisch relevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) erhältlich. Ein Hyperlink ermöglicht den direkten Zugriff auf den Beschluss auf der Internetseite des G-BA. Zudem sind Recherchen möglich, für welche Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt (4).

*Der zeitliche Rahmen eines Verfahrens der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V wurde gesetzlich auf sechs Monate pro Arzneimittel festgesetzt. Die Beteiligung der AkdÄ beginnt mit der Veröffentlichung der Bewertung und der Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und dauert drei Wochen, nach denen eine Stellungnahme eingereicht wird. In den darauffolgenden neun Wochen findet die mündliche Anhörung beim G-BA, an der die AkdÄ teilnimmt, statt und es erfolgt die Gesamtabwägung auf Grundlage der Dossierbewertung und der Stellungnahmen beim G-BA. Erst danach wird ein Beschluss des G-BA veröffentlicht. Zwischenzeitlich sind aber mehrere weitere Verfahren angelaufen, immer zum 1. und 15. eines Monats. In diesem Beitrag sind alle Verfahren berücksichtigt worden, für die die AkdÄ bis zum 22.12.2023 eine Stellungnahme eingereicht hat und zu denen der G-BA bis zum 15.02.2024 einen Beschluss veröffentlicht hat.

3 Zieschang M, Rosien U. *Arzneimittelinnovationen: Nutzen, Schaden, Profit – Bericht über die Jubiläumsveranstaltung aus Anlass des 50. Jahrgangs DER ARZNEIMITTELBRIEF*. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2017; 44(1):45-49.

4 Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Publikationen: Praxisinformationen von A bis Z* [Stand: 12.3.2024]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/praxisinformationen.php>.

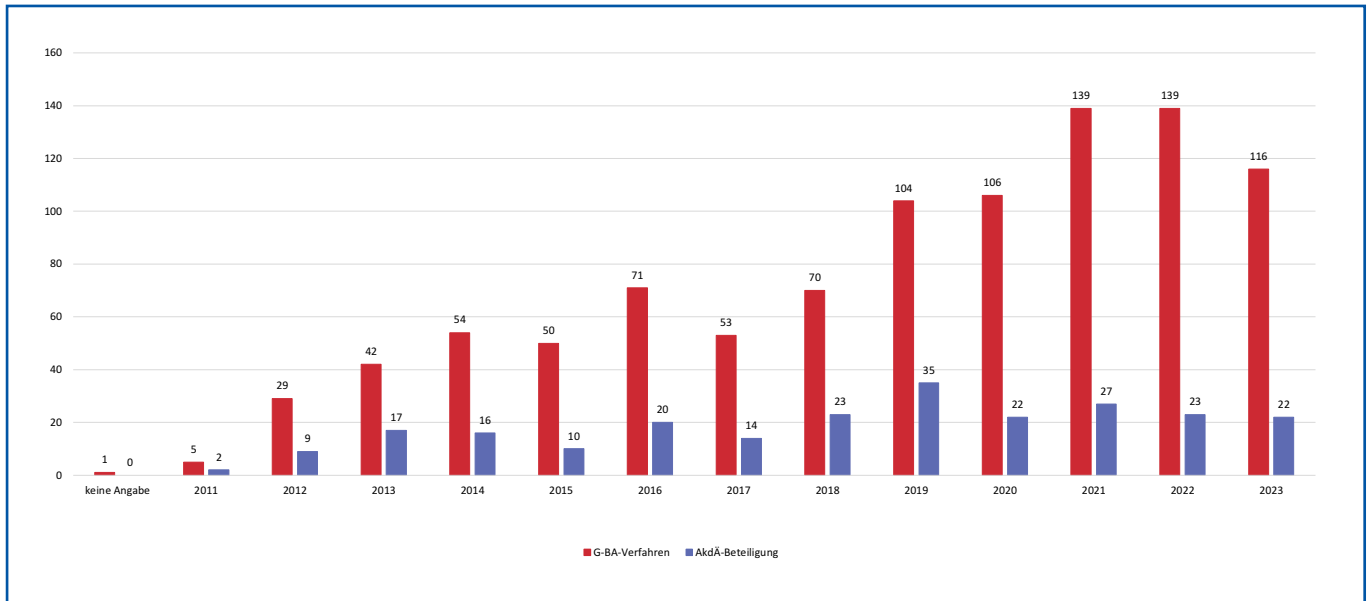


Abbildung 1: Jährliche Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung (Angaben absolut ; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2023)

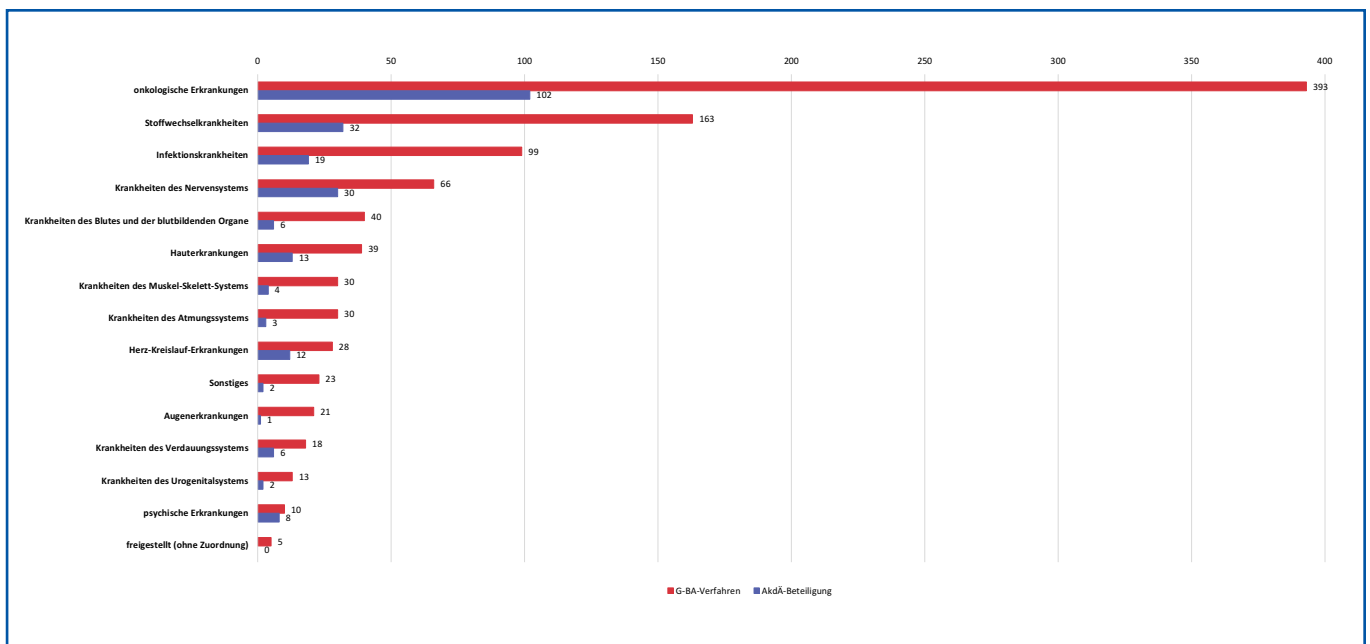


Abbildung 2: Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung nach Therapiegebieten (Angaben absolut; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2023; n = 204)

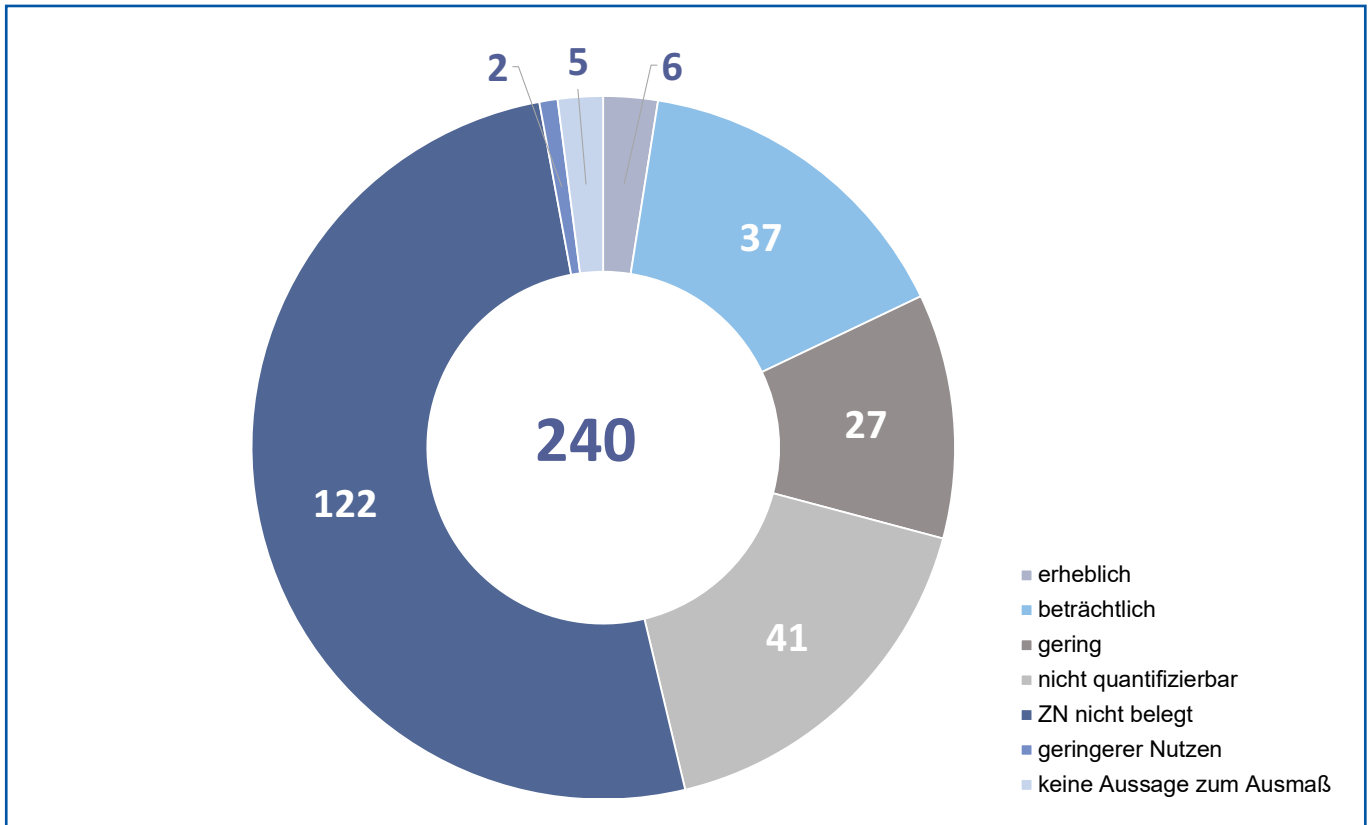


Abbildung 3: AkdÄ-Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2023; n = 240)

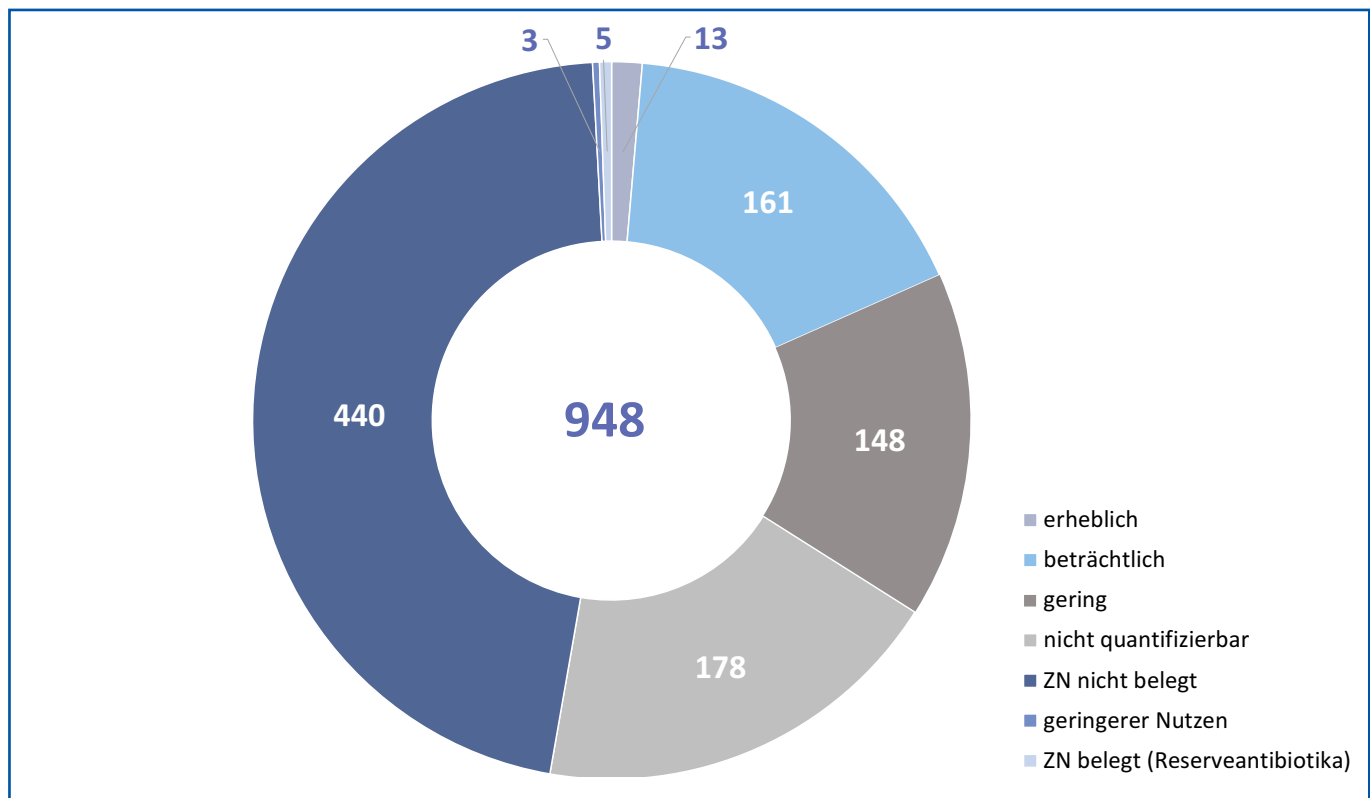


Abbildung 4: Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum der Verfahren: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2023, Veröffentlichung der Beschlüsse bis zum 15. Februar 2024; n = 948). Berücksichtigt wurden alle Verfahren, zu denen bis zum 22.12.2023 eine Stellungnahme beim G-BA eingereicht werden konnte und für die der G-BA einen Beschluss bis zum 15.02.2024 veröffentlicht hat.

Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde u. a. eine Beratung der pU durch den G-BA zur Planung klinischer Prüfungen vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase III eingeführt. Diese erfolgt unter Beteiligung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte oder des Paul-Ehrlich-Instituts. Zu Fragen der Vergleichstherapie sollen unter Beachtung der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse des pU die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die AkdÄ schriftlich beteiligt werden. Die AkdÄ wird daher seit 2020 vom G-BA zu Fragen der Vergleichstherapie befragt. Dabei geht es um den medizinischen Stand der jeweiligen Behandlung in einer entsprechenden Indikation bzw. um den Versorgungsstandard oder bestimmte Subpopulationen, die in der Versorgung berücksichtigt werden müssen.

Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2023 bis zum 31. Dezember 2023; Quelle: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>)

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation (G-BA)
Abemaciclib	Verzenio	Neubewertung nach Fristablauf	Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer
Axicabtagen-Ciloleucel	Yescarta	Neubewertung Orphan, Überschreitung 30-Mio EUR Umsatzgrenze, Orphan Arzneimittel	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mindestens 2 Vortherapien
Bimekizumab	Bimzelx	nAWG	ankylosierende Spondylitis
Dapagliflozin	Forxiga	nAWG	chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %
Daridorexant	Quviviq	–	Schlafstörungen
Difelikefalin	Kapruvia	–	Pruritus bei chronischer Nierenerkrankung, Hämodialysepatienten
Dupilumab	Dupixent	nAWG	Prurigo nodularis
Durvalumab	Imfinzi	nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie
Esketamin	Spravato	Neubewertung nach Fristablauf	Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI
Finerenon	Kerendia	–	chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie
Ibrutinib	Imbruvica	nAWG	chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax
Luspatercept	Reblozyl	Neubewertung Orphan, Überschreitung 30-Mio EUR Umsatzgrenze, Orphan Arzneimittel	Myelodysplastisches Syndrom mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt
Mavacamten	Camzyos	–	symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)
Mirikizumab	Omvoh	–	Colitis ulcerosa, vorbehandelt
Ravulizumab	Ultomiris	nAWG	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv
Risankizumab	Skyrizi	nAWG	Morbus Crohn, vorbehandelt
Sacituzumab govitecan	Trodelyv	nAWG	Mammakarzinom, HR+, HER2–, mindestens 3 Vortherapien
Selinexor	Nexpovio	–	Multipl. Myelom (mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)
Spesolimab	Spevigo	–	generalisierte pustulöse Psoriasis, Akutbehandlung
Teclistamab	Tecvayli	–	Multipl. Myelom, mindestens 3 Vortherapien

Tabelle 2 (Fortsetzung): Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2023 bis zum 31. Dezember 2023; Quelle: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>)

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation (G-BA)
Vosoritid	Voxzogo	Neubewertung Orphan, Überschreitung 30-Mio EUR Umsatzgrenze, Orphan Arzneimittel	Achondroplasie, ≥ 2 Jahre
Zanubrutinib	Brukinsa	nAWG	chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie

nAWG: neues Anwendungsgebiet.

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

Medikationsfehler und das „Schweizer Käse“-Modell: schwerwiegende Verwechslung

Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall eines 15-jährigen Patienten berichtet, der zur Behandlung einer Tonsillopharyngitis mit Halsschmerzen, Rhinitis, Husten und Fieber Cefaclor (CEC®) vom Hausarzt verordnet bekommt. Anamnestisch sind keine weiteren Erkrankungen bekannt. Etwa zwei Wochen später stellt sich der Junge erneut vor mit persistierenden Halsschmerzen, Abgeschlagenheit und weiter bestehendem Fieber. Der Test auf Influenza A fällt positiv aus. Es wird eine symptomatische Therapie mit Schmerzmittel, Hustensaft und Vitaminpräparaten (B12, C, D) angesetzt. Nach einer weiteren Woche kommen zum weiterhin hohen Fieber Synkopen, Petechien und Blutblasen enoral bei reduziertem Allgemeinzustand dazu. In der Notfallambulanz wird die Verdachtsdiagnose einer Epstein-Barr-Virus-Infektion gestellt und der Patient mit dem Zielauftrag einer serologischen Diagnosesicherung an den Hausarzt zurücküberwiesen. Zwei Tage später zeigen sich in der vom Hausarzt angesetzten Blutuntersuchung eine ausgeprägte Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie und Neutropenie. Im Krankenhaus erfolgt eine umfangreiche Diagnostik und Therapie, u. a. mit Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie Immunglobulinen. Zudem werden mehrere Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Aufgrund der anhaltenden Trizytopenie und Verdacht auf Leukämie wird eine Knochenmarkpunktion angesetzt, die eine komplette Aplasie des Knochenmarks ergibt. Bei der Befundbesprechung mit der Familie werden mögliche Ursachen der Aplasie angesprochen. Der Vater des Patienten berichtet von der Einnahme von Vitaminen und einem „Antibiotikum“. Er zeigt ein Handyfoto, auf dem das vermeintliche Antibiotikum zu sehen ist: Es handelt sich um Cecenu® mit dem Wirkstoff Lomustin (1).

Medikationsfehler

Es stellt sich also heraus, dass statt Cefaclor (CEC®) fälschlicherweise das Zytostatikum Lomustin (Cecenu®) eingenommen wurde mit der Folge einer ausgeprägten sekundären Knochenmarkaplasie. In der ärztlichen Praxisverwaltungssoftware (PVS) sowie im Warenwirtschaftssystem der Apotheke (z. B. Lauer-Taxe) werden CEC® und Cecenu® aufgrund der alphabetischen Anordnung direkt untereinander dargestellt. Cecenu® wurde versehentlich statt CEC® verordnet und in der Apotheke auch abgegeben. Der Patient nahm wie verordnet 3 x täglich eine Kapsel für 7 Tage ein. Damit ergibt sich eine kumulative Dosierung von 430 mg/m² Körperoberfläche in 7 Tagen, was auch bei korrekter Indikation überdosiert wäre: Die reguläre Dosierung in onkologischen Indikationen beträgt 70–100 mg/m² Körperoberfläche alle 6 Wochen. Bei dem Medikationsfehler erhielt der Junge 800 mg Lomustin in 1 Woche, die übliche Dosis wäre bei dem Körpergewicht des Jungen 2 mg/kg entsprechend 144 mg in 6 Wochen gewesen.

Dicheva-Radev, S.

Köberle, U.

Vogt, B.

Lindner, O.

Rascher, W.

Literatur

- 1 Lindner O, Rotari N, Yoshimi A, Niemeyer CM, Hettmer S. Case Report: Lomustine overdose in a 15-year-old, healthy adolescent-a prescription failure. *Front Pediatr* 2024; 12:1339597. doi: 10.3389/fped.2024.1339597.

Arzneimittel

Lomustin ist ein Alkylanz und führt zu Quervernetzungen zwischen den Einzelsträngen der DNA. Die Replikation wird gehemmt und die DNA- und Proteinbiosynthese gestört. Dadurch kommt es zur Inhibierung des Zellwachstums und zur Apoptose. Lomustin wird in Kombinationstherapie eingesetzt zur Therapie von Hirntumoren und Hirnmetastasen anderer Tumoren, von bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierten, malignen Melanomen), von kleinzelligen Bronchialkarzinomen und bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin. Die Einnahme erfolgt als **einzelne orale Dosis** (70–100 mg/m² Körperoberfläche = 1,6–2,3 mg/kg Körpergewicht) **alle 6 Wochen**. Patienten müssen laut Fachinformation ausdrücklich darauf hingewiesen sowie angewiesen werden, keine höheren Dosen als die vom Arzt empfohlene Dosis einzunehmen (2).

2 medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation "Cecenu 40 mg Kapseln"; Januar 2024.

„Schweizer-Käse“-Modell

Der englische Psychologe James Reason entwickelte in den 1990er das *Swiss Cheese Model of System Accidents* (3, 4). Das „Schweizer-Käse“-Modell beschreibt, dass aus einer Gefahrensituation nur dann ein Unfall oder ein unerwünschtes Ereignis entstehen kann, wenn die dazwischen liegenden Sicherheitsbarrieren (Menschen, technische Vorrichtungen, Kontrollstellen) versagen. Jede Barriere entspricht im Modell einer Käsescheibe. Versagt eine Sicherheitsbarriere, entsteht ein „Loch“ (ähnlich dem Schweizer Käse). Wenn mehrere Barrieren versagen und die einzelnen „Löcher“ dann in einer Achse liegen, ist ein „Durchrutschen“ eines Fehlers möglich – eventuell mit erheblichen Konsequenzen. Die „Löcher“ entstehen durch aktives und latentes Versagen, werden durch beitragende Faktoren beeinflusst und sind außerdem „dynamisch“, d. h. sie öffnen, schließen oder verschieben sich über die Zeit (Abbildung 1).

3 Reason J. Understanding adverse events: human factors. *Qual Health Care* 1995; 4(2):80–9. doi: 10.1136/qshc.4.2.80.

4 Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000; 320(7237):768–70. doi: 10.1136/bmj.320.7237.768.

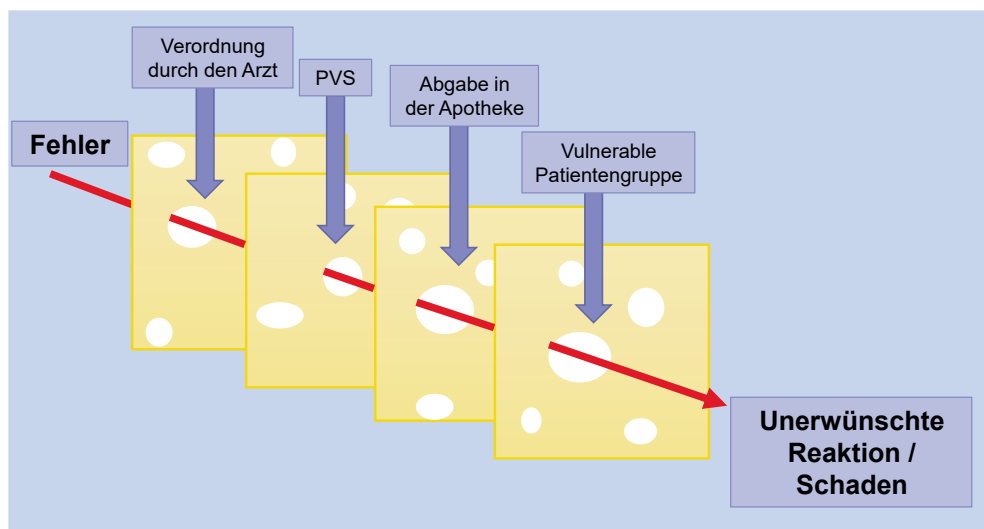


Abbildung 1: Schematische Darstellung des „Schweizer-Käse“-Modells: Barrieren und Sicherheitsvorkehrungen (dargestellt als Käsescheiben) können versagen und „Löcher“ entstehen lassen, die von einer Unfallflugbahn eines Fehlers (hier roter Pfeil) durchdrungen werden, wenn sie in einer Achse liegen (modifiziert nach (4)).

Anhand dieses Modells lassen sich folgende Schritte im Medikationsprozess und Sicherheitsbarrieren feststellen, bei denen Fehler aufgetreten sind, die durch die nachgeschalteten Sicherheitsmechanismen nicht aufgefangen werden konnten:

Verordnung durch den Arzt:

Bei der Verordnung wird versehentlich das falsche Arzneimittel rezeptiert: Cecenu® statt CEC®.

Auswahl des Arzneimittels in der Praxisverwaltungssoftware (PVS):

Im Verordnungsmenü der ärztlichen PVS werden die Arzneimittel alphabetisch gemäß des Fertigarzneimittelnamens und nicht nach Wirkstoffbezeichnung an erster Stelle aufgeführt. Der enthaltene Wirkstoff wird nicht automatisch auf der obersten Bedienungsfläche angezeigt.

Abgabe in der Apotheke:

In der Apotheke erfolgt die Abgabe des verordneten Cecenu®. Die Angabe der Diagnose auf dem Rezept ist bis auf wenige derzeit geltende Ausnahmen nicht verpflichtend, dies erschwert aber die kritische Prüfung der Plausibilität der Verordnung seitens der Apotheke. Aus diesem Grund ist es anzunehmen, dass die offensichtlich falsche Dosierung (1–1–1) nicht bemerkt bzw. nicht hinterfragt wird.

Patient: Vulnerable Patientengruppe (Kinder und Jugendliche, Menschen mit Migrationsgeschichte)

Beim jugendlichen Patienten und seiner Familie besteht eine Sprachbarriere, die die Kommunikation erschwert. Dies ist möglicherweise auch der Grund, warum die Gebrauchsinformation des Arzneimittels den Patienten bzw. die Eltern nicht „alarmiert“.

Notfallambulanz:

Bei der erstmaligen Vorstellung in der Notfallambulanz fällt die Einnahme von Lomustin als vermeintliches Antibiotikum nicht auf, obwohl sie von den Eltern angegeben wird. Es erfolgt zudem keine Blutbilduntersuchung trotz bereits bestehender Petechien und Blutblasen enoral und hohem Fieber.

Fazit

Schwerwiegende Medikationsfehler werden wie im vorliegenden Fall häufig von einer ungünstigen Aneinanderreihung mehrerer ursächlicher Handlungen und Faktoren bedingt.

Um Verwechslungen bei der Verordnung zu vermeiden, könnten zukünftig automatische Sicherheitskontrollen in die ärztliche PVS integriert werden, die bei ausgewählten, kritischen Arzneimitteln auf fehlende Plausibilität der Verordnung hinweisen. Zudem wäre es sinnvoll, vermehrt Wirkstoffverordnungen auszustellen, um Verwechslungen mit sogenannten „Sound-alikes“ vorzubeugen.

Apothekerinnen und Apotheker müssen die Plausibilität jeder Verordnung vor Abgabe aktiv überprüfen (siehe Seitenrand). Bei Verständigungsproblemen wie z. B. Sprachbarriere sollten Hilfsmittel in die Beratung einbezogen werden (Übersetzungsprogramme, Informationen in anderen Sprachen, gebildete, auf Patientenverständlichkeit geprüfte Einnahmeanleitungen).

Kinderformularium.DE

Bei pädiatrischen Patienten ist die Behandlung mit Arzneimitteln oft anders gelagert als bei Erwachsenen. Deswegen wurde u. a. ein spezielles Arzneimittelinformationssystem für Kinder und Jugendliche entwickelt (www.kinderformularium.de), in dem neben den für Kinder zugelassenen Dosierungen der Wirkstoffe auch evidenzbasierte Dosisangaben für eine sinnvolle Off-Label-Anwendung bei Kindern zu finden sind. Die Evidenz ist hinterlegt, damit pädiatrische Patienten dem Stand der Wissenschaft entsprechend sicher und wirksam behandelt werden können. Das Projekt wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Gesundheit im Rahmen des [Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland](#) entwickelt und wird aktuell durch die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) und Spenden finanziell unterstützt.

Orale Tumorthapeutika, wie Lomustin-haltige Arzneimittel, kommen immer häufiger zur Anwendung in onkologischen Indikationen und ermöglichen die Therapie zu Hause. Bei Oralien besteht aber je nach verfügbarer Packungsgröße und Primärverpackung (z. B. Plastikdose versus Blister) durchaus ein Risiko einer akzidentellen Überdosierung mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen (5–7). Zudem ist die besondere Therapierichtung nicht immer auf Anhieb auf der äußeren Umhüllung der Arzneimittel erkennbar.

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen finden sich einige Meldungen zu Medikationsfehlern unter Lomustin wieder (Stand: 12.03.2024): 23 Meldungen zu Überdosierung, 6 Meldungen zu falschem Dosierintervall/Einnahmeschema sowie zwei Meldungen zur Verabreichung einer inkorrekten Dosis (www.adrreports.eu). Die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen erlaubt zwar keinen direkten Rückschluss auf die tatsächliche Häufigkeit von Medikationsfehlern, weist aber darauf hin, dass bei der Anwendung Probleme auftreten können. Daher sollten auch bei Lomustin zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen erwogen werden, um die potenziellen Risiken zu verringern. Denkbar wären die Anpassung des Packungsdesigns (z. B. Aufschrift „Zytostatikum“, Verblisterung statt Plastikbehälter mit Schraubverschluss) sowie die Reduktion der Packungsgröße oder die Einführung von Schulungsmaterial für Patienten. Auch sollte bei der Benennung von Fertigarzneimitteln zukünftig verstärkt auf sogenannte „Sound-alikes“ und „Look-alikes“ geachtet werden, um Verwechslungen vorzubeugen.

Von besonderer Relevanz erscheint, Medikationsfehler offen zu diskutieren und im Sinne einer konstruktiven Fehlerkultur darüber zu berichten, um die Arzneimitteltherapiesicherheit und dadurch die Patientensicherheit zu erhöhen. Verdachtsfälle von Medikationsfehlern und Nebenwirkungen sollten der AkdÄ mitgeteilt werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen und Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: Vitamin-D3-Überdosierung bei einem Säugling. Dtsch Arztl 2022; 119:A 1486-1487.

6 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Drug Safety Mail: Überdosierung von Methotrexat durch versehentliche tägliche anstatt wöchentliche Gabe; 2023. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arnzeimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2023-50>.

7 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: Akzidentelle Überdosierung von Colchicin mit Todesfolge. Dtsch Arztl 2017; 114(4):A 184-185.

Apothekerinnen und Apotheker sind nach § 20 Apothekenbetriebsordnung (ApoBetrO) verpflichtet, Information und Beratung über Arzneimittel insbesondere zu Aspekten der Arzneimittelsicherheit anzubieten. Enthält eine Verschreibung einen für den Abgebenden erkennbaren Irrtum oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht abgegeben werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist (§ 17 ApoBetrO).

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

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

Dipl.-Pharm. Birgit Vogt, MSc, Berlin

Dr. med. Ole Lindner, Freiburg

Prof. Dr. med. Wolfgang Rascher, Erlangen

Nebenwirkungen aktuell

Medikationsfehler: falscher Applikationsweg Akzidentelle intravenöse statt oraler Applikation

Der Fall	Der AkdÄ wurde ein Fall gemeldet, bei dem einer 55-jährigen Patientin vor der Operation eines Glioblastoms das Arzneimittel Gliolan® versehentlich intravenös appliziert wurde, anstatt wie vorgesehen per os verabreicht zu werden. Aus Sicht des Meldenden war die Kennzeichnung der Flasche nicht eindeutig, um zu erkennen, dass das Arzneimittel nur oral bzw. enteral über eine Magensonde anzuwenden ist. Zudem wurde das Design / die Aufmachung des Fläschchens als missverständlich und irreführend vom Meldenden eingestuft.
Bewertung	<p>Gliolan® enthält als Wirkstoff 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl) und ist indiziert bei Erwachsenen zur Visualisierung von malignem Gewebe während der Operation eines malignen Glioms (WHO-Grad III und IV) (1). Das Arzneimittel muss vor Anwendung mit 50 ml Trinkwasser rekonstituiert werden. Pro Patienten kann die Anwendung mehrerer Flaschen notwendig sein (siehe Hinweis am Seitenrand). Die Lösung sollte oral drei Stunden (Zeitspanne: zwei bis vier Stunden) vor der Anästhesie eingenommen werden.</p> <p>Gliolan® ist in einer Flasche aus farblosem Glas verfügbar, mit Butyl-Gummistopfen wie es unter anderem bei Arzneimitteln für die parenterale Gabe der Fall ist (1) (Abbildung 1 und 2). Dies kann irreführende Annahmen mit der Folge von Medikationsfehlern begünstigen.</p> <p>Auf der Primärverpackung (Glasflasche) sowie auf der Sekundärverpackung (Umkarton) findet sich die Angabe „Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen“. Auf der Primärverpackung ist zudem die Angabe angebracht: „Zum Einnehmen nach Rekonstitution“ – allerdings eingebettet in einem längeren Text mit weiteren Angaben (Abbildung 1). Bis 2022 wurde Gliolan® in Deutschland mit ausschließlich englischer Aufschrift auf der Glasflasche und Angaben auf Englisch und Deutsch auf dem Umkarton vertrieben. Restbestände können sich noch im Handel befinden. Mittlerweile sind die Angaben auf der Glasflasche auf Deutsch, auf dem Umkarton aber weiterhin auf Englisch und Deutsch (Abbildung 1). Auch dieser Umstand kann Medikationsfehler begünstigen, wenn z. B. nur die englischsprachige Beschriftung wahrgenommen und nicht verstanden wird.</p> <p>Gliolan® wurde 2007 zentralisiert in der EU zugelassen mit der Auflage im Risikomanagement-Plan, dass es nur von erfahrenen Neurochirurgen angewendet wird, die mit der Operation maligner Gliome vertraut sind, über umfassende Fachkenntnisse in funktioneller Hirnanatomie verfügen und die eine Fortbildung zur fluoreszenzgestützten Operation absolviert haben (1-3). Diese Fortbildung wird vom Zulassungsinhaber angeboten (4) (siehe übernächste Seite). Diese Vorgabe betrifft aber die grundsätzliche Verordnung und Anwendung von Gliolan® zur Visualisierung von malignem Gewebe während einer Operation; wer das Arzneimittel rekonstituieren und dem Patienten verabreichen sollte, ist nicht vorgegeben.</p> <p>In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen finden sich einige Meldungen zu Medikationsfehlern unter Gliolan® (Stand: 02.04.2024): zwei Meldungen zu „falschem Verabreichungsweg“, zwei Meldungen zu „Fehler bei der Produktverabreichung“, eine Meldung zu „Problem mit der Produktpräparation“ sowie eine Meldung zu „falscher Technik beim Produktverwendungsprozess“ (5). Die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen erlaubt zwar keinen direkten Rückschluss auf die tatsächliche Häufigkeit von Medikationsfehlern, weist aber darauf hin, dass bei der Anwendung Probleme auftreten können.</p>
Fazit	Die bestimmungsgemäße Applikationsart von Gliolan® sollte bei den Anwendenden bekannt sein, weil sie in der Fachinformation sowie auf der Primär- und Sekundärverpackung angegeben ist. Jedoch kann das „Verpackungsdesign“ zu einer Irreführung verleiten: Die Auswahl einer Glasflasche mit Gummistopfen als Primärverpackung „verleitet“ möglicherweise zur parenteralen Anwendung, da sie mit einem Infusionsfläschchen verwechselt werden kann. Sinnvoll und zweckmäßig wäre daher eine Änderung der Primärverpackung zu z. B. einer Glas-

Literatur

- 1 photonamic GmbH & Co. KG: Fachinformation „Gliolan® 30 mg/ml medac“; April 2023.
- 2 European Medicines Agency: Gliolan. EPAR – Scientific Discussion. London; 24.9.2007. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/gliolan-epar-scientific-discussion_en.pdf.
- 3 European Medicines Agency: Gliolan. EPAR – Product Information. Amsterdam; 28.4.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/gliolan-epar-product-information_de.pdf.
- 4 medac GmbH: Gliolan: Trainings [Stand: 2.4.2024]. Verfügbar unter: <https://www.gliolan-medac.com/trainings> (Zugang nach Login als medizinische Fachkraft).
- 5 Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen [Stand: 2.4.2024]. Verfügbar unter: <https://www.adrreports.eu>.

1 ml rekonstituierte Lösung enthält 30 mg 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl). Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg 5-ALA HCl pro Kilogramm Körpergewicht. Somit benötigt ein 70 kg schwerer Patient 1.400 mg 5-ALA HCl, dies entspricht 47 ml rekonstituierte Lösung. Für manche Patienten sind dementsprechend mehrere Packungen Gliolan® zu rekonstituieren. Das Applikationsvolumen, das für die geplante Dosis des jeweiligen Patienten benötigt wird, kann anhand der folgenden Gleichung errechnet werden:

$$\text{Applikationsvolumen [ml]} = \frac{\text{Körpergewicht des Patienten [kg]} \times 20 \text{ [mg/kg]} / 30 \text{ [mg/ml]}}$$

Gliolan® ist nur zur einmaligen Anwendung geeignet und nicht verbrauchter Inhalt ist nach der ersten Anwendung zu entsorgen.

flasche mit Drehverschluss, wie beispielsweise bei antibiotikahaltigen Trocken-säften üblich ist, die auch vor Gebrauch zu rekonstituieren sind.

Möglicherweise sind die Hinweise „Pulver zur Herstellung einer **Lösung zum Einnehmen**“ sowie „**Zum Einnehmen nach Rekonstitution**“ nicht ausreichend unmissverständlich, um im hektischen klinischen Alltag alle am Medikationsprozess Beteiligten – von Pflegekräften auf Station, über OP-Personal und Anästhesisten bis zum Neurochirurgen – auf die orale Verabreichung durch „Trinken“ hinzuweisen und dadurch eine fehlerhafte Anwendung zu vermeiden. In neurochirurgischen Abteilungen sollte das gesamte Personal zur Gabe von Gliolan® geschult werden. Zudem sollte das Packungsdesign und das deutsche Wording der Primär- und Sekundärverpackung angepasst werden z.B. durch auf Verständlichkeit geprüfte Piktogramme oder andere geeignete Angaben.



© medac GmbH

Abbildung 1: Primär- und Sekundärverpackung von Gliolan®
(Aufmachung seit Juni 2022; Quelle: medac GmbH, persönliche Kommunikation)



© AkdA

Abbildung 2: Gängige Arzneimittel zur parenteralen Gabe wie z. B. Antibiotika oder Kochsalz-Lösungen sind häufig in Glasflaschen mit Gummistopfen erhältlich.

Risikomanagement-Plan (RMP) von Gliolan® (Auszug)

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung laut Risikomanagement-Plan (RMP) von Gliolan® (3)

Gliolan® sollte laut RMP ausschließlich von Neurochirurgen verwendet werden, die eine vom Zulassungsinhaber umgesetzte Fortbildung absolviert haben. Diese Fortbildung hat das Ziel, Risiken zu minimieren und einen sicheren und wirksamen Gebrauch des Arzneimittels zu unterstützen. Die Fortbildung findet an qualifizierten Ausbildungsstätten unter der Leitung qualifizierter Ausbilder statt. Die Fortbildung soll Maßnahmen beinhalten, durch die die Risiken von Nebenwirkungen durch eine fluoreszenzgestützte Operation mit Gliolan® minimiert werden (insbesondere schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen). Dies erfolgt über eine angemessene Ausbildung über:

- a) Theorie und Grundprinzipien der fluoreszenzgestützten Operation sowie der Resektion des malignen Glioms, einschließlich Methoden zur Identifizierung eloquenter Areale;
- b) Anleitung vor Ort zur Verwendung des Fluoreszenzmikroskops, einschließlich Gefahrenquellen und Problemerkennung;
- c) Differenzierung der Fluoreszenzintensität, Einhalten von sicheren Abständen zu eloquenten Arealen;
- d) Anwendung der fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan® (einschließlich Teilnahme an mindestens einer fluoreszenzgestützten Operation mit Gliolan® im Operationssaal mit Anleitung vor Ort zur Verwendung des Mikroskops oder Demonstration einer fluoreszenzgestützten Resektion anhand eines Videos);
- e) das gegenwärtige Verständnis der Nutzen und Risiken einer zytoreduktiven Operation in der Behandlung von Patienten mit malignen Gliomen;
- f) die theoretischen Grundlagen der Porphyrin-Akkumulation in malignen Gliomen;
- g) die technischen Grundlagen der fluoreszenzgestützten Resektion mit Gliolan®;
- h) Identifizierung geeigneter Kandidaten für fluoreszenzgestützte Resektionen mit Gliolan®;
- i) Anwendung von Gliolan® in der richtigen Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt sowie Verständnis der Bedeutung der gleichzeitigen Gabe von Kortikosteroiden;
- j) Identifikation von Patienten mit einem Risiko für neurologische Defizite bei fluoreszenzgestützten Resektionen mit Gliolan® mit besonderem Schwerpunkt auf Aphasien und anderen kritischen fokalen Defiziten;
- k) Methoden zur Verminderung intraoperativer Risiken (mikrochirurgische Technik, neurophysiologische Überwachung, Wahl der Vorgehensweise) und wie diese einzusetzen sind;
- l) Erkennung von Fluoreszenz für die Resektion mit Hilfe des Operationsmikroskops in einem praktischen Rahmen im Operationssaal;
- m) Nutzen und Risiken fluoreszenzgestützter Resektionen mit Gliolan®.

Mindestanforderungen für einen qualifizierten Fortbildungsleiter sind:

- behördliche Zulassung als Neurochirurg gemäß lokalen, nationalen Anforderungen;
- vorherige erfolgreiche Teilnahme an einer Fortbildung oder einem vergleichbaren Lehrgang während einer Phase-III-Studie;
- Erfahrung mit fluoreszenzgestützter Operation mit Gliolan® in mindestens 20 Fällen.

Mindestanforderungen für eine qualifizierte Ausbildungsstätte sind:

- ein für die fluoreszenzgestützte Resektion modifiziertes Mikroskop;
- eine ausreichende Anzahl an Fällen (mindestens 10 Patienten pro Jahr) mit malignen Gliomen (WHO-Grade III und IV);
- neurophysiologische Überwachungsmethoden für die Operation in eloquenten Hirnarealen.

AVP@baek.de

Tägliche statt wöchentlicher Gabe von Methotrexat

Der Fall	Eine 90-jährige Patientin in reduziertem Allgemeinzustand wird mit ausgeprägter Stomatitis, Lippen- und Zungenschwellung, Diarrhoe sowie Fieber stationär aufgenommen. Seit Jahren leidet sie an verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen sowie an rheumatoider Arthritis und wendet u. a. Methotrexat an. Zudem berichtet sie, dass sie vor einer Woche ins Seniorenheim eingezogen ist. Im Blutbild zeigt sich eine Panzytopenie mit Leukopenie (minimal 0,2 Gpt/l) sowie Anämie (minimaler Hb 4,4 mmol/l) und Thrombozytopenie (minimal 12 Gpt/l). Daraufhin stellt sich heraus, dass seit dem Umzug ins Pflegeheim die Gabe von Methotrexat täglich statt einmal wöchentlich erfolgt ist. Die Diagnose lautet entsprechend: Neutropenes Fieber bei Methotrexat-Überdosierung. Nach Umkehrisolation, Pausierung von Methotrexat und Gabe von Antibiotika, Antimykotika, Calciumfolinat und Erythrozytenkonzentraten stabilisiert sich langsam der Zustand der Patientin.
Bewertung	Bei rheumatologischen und dermatologischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Psoriasis wird Methotrexat <u>einmal wöchentlich</u> angewendet. Bei onkologischen Erkrankungen kann eine tägliche Anwendung notwendig sein. Obwohl bereits vor Jahren Maßnahmen zur Vermeidung von Dosierungsfehlern von Methotrexat ergriffen wurden (u. a. Warnhinweise auf der Verpackung und Aktualisierungen der Produktinformation), werden weiterhin schwerwiegende, manchmal tödliche Fälle von akzidenteller täglicher anstatt wöchentlicher Anwendung gemeldet (1). Problematisch können sogenannte „Schnittstellen“ sein wie die Aufnahme ins bzw. Entlassung/Verlegung aus dem Krankenhaus (2). Methotrexat sollte nur von Ärztinnen und Ärzten mit Erfahrung im Umgang mit Methotrexat-haltigen Arzneimitteln verordnet werden. Bei der Verordnung von Methotrexat zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen müssen Patientinnen und Patienten sowie Pflegekräfte umfassende und eindeutige Anweisungen für die einmal wöchentliche Dosierung bekommen. Zudem sollte bei jeder neuen Verordnung/Abgabe sorgfältig geprüft werden, ob der Patient / die Patientin / die Pflegekraft das ungewöhnliche Dosierungsintervall verstanden hat (1). Anwendende und Pflegenden sind über die Anzeichen einer Überdosierung aufzuklären wie z. B. Halsschmerzen, Fieber, Geschwüre im Mund, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Blutungen und ungewöhnliches Schwächegefühl. Bei Verdacht auf eine Überdosierung ist umgehend ärztlicher Rat einzuholen (1, 3).
Fazit	Zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen darf Methotrexat nur <u>einmal wöchentlich</u> angewendet werden. Die versehentliche tägliche statt wöchentlicher Gabe von Methotrexat in diesen Indikationen kann schwerwiegende und tödlich verlaufende Nebenwirkungen bedingen. Angehörige der Heilberufe müssen Patientinnen und Patienten sowie Pflegekräfte ausreichend über die ordnungsgemäße Anwendung von Methotrexat informieren. Besondere Vorsicht ist an Schnittstellen z. B. zwischen ambulanter und stationärer Versorgung erforderlich. Für Patientinnen und Patienten und Angehörige der Heilberufe steht Schulungsmaterial zur Verfügung.

Literatur

- 1 Zulassungsinhaber Methotrexat-haltiger Arzneimittel: Maßnahmen zur Vermeidung von Dosierungsfehlern mit potenziell tödlichen Folgen bei der Anwendung von Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen. Rote-Hand-Brief; 25.11.2019. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-methotrexat.html>.
- 2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Überdosierung von Methotrexat durch versehentlich täglich anstatt wöchentlicher Gabe. Drug Safety Mail 2023-50. Berlin; 17.10.2023. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2023-50>.
- 3 Patientenkarte Methotrexat – (Lantarel®) – Information für Patienten. Version 01, 11/2019. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/m-r/Methotrexat-harmonisiert-patienten.html>.

Diese Patientenkarte ist nur **für Patienten** bestimmt, **die ein methotrexat-haltiges Arzneimittel** zur Behandlung von Indikationen **anwenden**, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordern, z.B. rheumatologische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn.

Wenn Sie Methotrexat gegen eine der oben genannten Erkrankungen anwenden, dürfen Sie **Methotrexat nur einmal pro Woche** einnehmen.

Tragen Sie den Wochentag der Einnahme (vollständig ausgeschrieben) ein:

Nehmen Sie **nicht mehr als die verschriebene Dosis** ein.

Eine **Überdosierung kann zu schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Nebenwirkungen** führen. Symptome einer Überdosierung sind z.B. Halsschmerzen, Fieber, Geschwüre im Mund, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Blutungen und ungewöhnliches Schwächegefühl. **Wenn Sie vermuten, mehr als die verschriebene Dosis**

Patientenkarte

Methotrexathaltige Arzneimittel

Erinnerung für Patienten

Name der Ärztin/des Arztes

Telefonnummer

Version 01, 11/19



eingegenommen zu haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Zeigen Sie diese Karte stets allen medizinischen Fachkräften, die nicht mit Ihrer Methotrexat-Behandlung vertraut sind, um sie über die einmal wöchentliche Anwendung zu informieren (z. B. bei Einweisung in ein Krankenhaus oder Wechsel der Pflegekraft).

Weitere Informationen finden Sie in der Gebrauchsinformation, die der Packung beiliegt.

In der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen finden sich zahlreiche Meldungen zu Medikationsfehlern unter Methotrexat wieder: u. a. 662 Meldungen zu „Überdosierung“, 658 Meldungen zu „unangemessener Verabreichungsplan“, 398 Meldungen zu „akzidentelle Überdosierung“, 365 Meldungen zu „Medikationsfehler“ und 364 Meldungen zu „Falsche Dosis verabreicht“ (www.adrreports.eu; Stand: 05.04.2024). Die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen erlaubt zwar keinen direkten Rückschluss auf die tatsächliche Häufigkeit von Medikationsfehlern, weist aber darauf hin, dass bei der Anwendung Probleme auftreten können.

Abbildung 1: Patientenkarte für Methotrexat-haltige Arzneimittel (Quelle: BfArM (3))

AVP@baek.de

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem zweiten Halbjahr 2023

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

In der vorliegenden Übersicht werden die Risikoinformationen aus dem zweiten Halbjahr 2023 zusammenfassend dargestellt. Die Risikoinformationen werden unterteilt in zwei Gruppen:

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

Im zweiten Halbjahr 2023 (Juli bis Dezember) wurden 41 *Drug Safety Mails* versendet, 36 zu einem spezifischen Risiko (Tabelle 1), fünf zu geplanten Änderungen der Fachinformation (Tabelle 2).

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

Köberle, U.

Dicheva-Radev, S.

Gundert-Remy, U.

Tabelle 1: Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Noxafil® (Posaconazol)		
Breitspektrum-Antimykotikum	Neue Darreichungsform ist nicht austauschbar mit bestehender. Es besteht ein Risiko für Medikationsfehler (Über- und Unterdosierung).	DSM 2023-26 RHB vom 07.07.2023
Detimedac® 500 mg, Detimedac® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Dacarbazin)		
Behandlung verschiedener onkologischer Erkrankungen	Chargenrückruf: rosa Verfärbung nach Rekonstitution durch Abbauprodukt von Dacarbazin, welches Venenreizungen verursachen kann.	DSM 2023-28 RHB vom 04.07.2023
L-Thyroxin Aristo® (Levothyroxin)		
Hypothyreose und Erkrankungen, bei denen die Sekretion von TSH unterdrückt werden soll	neue Zusammensetzung; Information und Kontrolle von Patienten bei Umstellung	DSM 2023-29 RHB vom 17.07.2023 Information für Patienten vom 17.07.2023
Diazepam Desitin® rectal tubes		
u. a. Behandlung des Status epilepticus, von akuten Angst- und Spannungszuständen	ungewöhnlich fest sitzende Verschlusskappen; Hinweise zur Handhabung	DSM 2023-30 Informationsbrief
Voxzogo® (Vosoritid)		
Achondroplasia	Änderung der Einwegnadeln und Einwegspritzen, die zur Verabreichung des Produkts in Einheiten (E) anstelle von ml führt.	DSM 2023-31 RHB vom 01.08.2023
Simponi® (Golimumab)		
Behandlung verschiedener rheumatologischer Erkrankungen und von Colitis ulcerosa	Änderungen in der Injektionsanleitung für den vorgefüllten Injektor (Smartject)	DSM 2023-32 RHB vom 09.08.2023
Octenident® antiseptic (Octenidin)		
Antiseptikum zur Anwendung in Mundhöhle	Risiko schwerer Gewebeschäden bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch: <i>keine Anwendung</i> zur Spülung von parodontalen Taschen, Wurzelkanälen oder Wundhöhlen	DSM 2023-34 Informationsbrief zu Octenident® antiseptic (siehe auch Bekanntgabe der AkdÄ im DÄB vom 27.01.2017)
FEIBA NF 500 E/1000 E (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)		
Anwendung bei bestimmten Gerinnungsstörungen	Austausch des Medizinprodukts BAXJECT II Hi-Flow im Lieferumfang bei bestimmten Chargen wegen etwaiger Partikel im Luer-Port. BAXJECT II Hi-Flow wird zur Rekonstitution von FEIBA NF 500 E und 1000 E verwendet.	DSM 2023-35 RHB vom 15.08.2023
Zeposia® (Ozanimod)		
Multiple Sklerose, Colitis ulcerosa	geänderte Dosierungsempfehlung bei leichter oder mäßiger chronischer Einschränkung der Leberfunktion	DSM 2023-36 Informationsbrief vom 18.08.2023
Hemlibra® (Emicizumab)		
Anwendung bei Hämophilie A zur Prophylaxe von Blutungsereignissen	möglicherweise fehlende Packungsbeilage bei bestimmten Chargen	DSM 2023-37 RHB vom 18.08.2023
Mitomycin-Präparate der Firma Medac GmbH		
Anwendung intravenös bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen	Aufhebung der Anwendungsbeschränkung bei intravenöser Gabe	DSM 2023-38 Informationsbrief vom 10.08.2023 (siehe auch DSM 2021-60)

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

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Fentanyl-haltige transdermale Pflaster		
Behandlung starker, chronischer Schmerzen	verspätete Aufnahme eines Warnhinweises zur versehentlichen Anwendung auf der äußeren Verpackung und ggf. Pflasterbeuteln	DSM 2023-39 RHB vom 01.09.2023
Amitriptylin-neuraxpharm®		
Behandlung depressiver Erkrankungen, neuropathischer Schmerzen, chronischer Spannungskopfschmerzen; Prophylaxe von Migräne	Änderung der Bezeichnungen: bisher Angabe des Wirkstoffgehalts bezogen auf das Salz Amitriptylinhydrochlorid, zukünftig Angabe des Wirkstoffgehalts mit Bezug auf die Base Amitriptylin	DSM 2023-40 Informationsbrief
Information zu Methotrexat		
Anwendung bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen; Anwendung <i>einmal wöchentlich</i> bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn	Phototoxizität: Patienten sollten intensive UV-Strahlung meiden bzw. sich durch Sonnenschutzmittel und Kleidung schützen.	DSM 2023-41 Information der MHRA vom 30.08.2023
Vaxneuvance® (Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff)		
aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, Pneumonien und akuter Otitis media, die durch Streptococcus pneumoniae verursacht werden	Bruch der Fertigspritze mit der Folge von Schnittwunden oder Nadelstichverletzungen möglich. Die Glasspritzen sollten vor Verwendung gründlich inspiziert werden.	DSM 2023-42 RHB vom 20.09.2023
Magnesium-haltige Parenteralia		
verschiedene Indikationen, z. B. Magnesiummangel, (Prä)Eklampsie, Tetanie; Details siehe jeweilige Fachinformation	Risiko von Medikationsfehlern aufgrund unterschiedlicher Darstellung der jeweiligen Wirkstoffmenge	DSM 2023-43 Information der AMK vom 07.09.2023
InfectoCillin® Saft (Phenoxymethylpenicillin-Kalium)		
leichte bis mittelschwere Infektionen, die durch Phenoxymethylpenicillin-sensible Erreger verursacht werden	Bei einigen Chargen kann sich bei der Erstöffnung die Dichteeinlage aus dem Deckel lösen.	DSM 2023-44 RHB vom 26.09.2023
Ozempic® (Semaglutid)		
Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2; unter Handelsnamen Wegovy® auch zur Gewichtsreduktion zugelassen	Fälschungen im Umlauf, von denen wahrscheinlich Gesundheitsgefahren ausgehen	DSM 2023-46 Pressemitteilung des Regierungspräsidiums Freiburg vom 05.10.2023 Information des BfArM zur Fälschung von Ozempic®
Bempedoinsäure		
Behandlung verschiedener Fettstoffwechselstörungen	Fallbericht einer Achillessehnenruptur; Kausalzusammenhang nicht belegt; Aufforderung zur Meldung von Verdachtsfällen	DSM 2023-47
Vitamin-D3		
Anwendung als Arzneimittel u. a. zur Prophylaxe und Behandlung von Vitamin-D-Mangelzuständen; auch als Nahrungsergänzungsmittel verfügbar	Fallbericht einer Überdosierung mit Hyperkalzämie und Nierenversagen nach Anwendung exzessiver Dosen im Rahmen des Coimbra-Protokolls	DSM 2023-48 (siehe auch Bekanntgabe der AkdÄ im DÄB vom 05.09.2022)
Fluorchinolone, systemisch und inhalativ angewendet (Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin)		
Antibiotika mit <i>eingeschränkter Anwendung</i> ; Details siehe jeweilige Fachinformation	Erinnerung an Anwendungsbeschränkungen; insbesondere <i>keine</i> Anwendung bei nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen	DSM 2023-49 Bekanntgabe der AkdÄ im DÄB vom 13.10.2023 (siehe auch RHB vom 07.06.2023)

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

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen		
<i>einmal wöchentliche</i> Anwendung bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn; (bei onkologischen Erkrankungen eventuell tägliche Anwendung)	Überdosierung durch versehentliche tägliche anstatt wöchentliche Gabe nach Umzug ins Seniorenheim bei Patientin mit rheumatoider Arthritis. Bei entzündlichen Erkrankungen darf Methotrexat nur <i>einmal wöchentlich</i> angewendet werden.	DSM 2023-50 (siehe auch RHB vom 25.11.2019)
Statine (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Simvastatin)		
Anwendung bei bestimmten Fettstoffwechselstörungen und zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse	Auslösung oder Verschlimmerung einer Myasthenia gravis; meist Besserung nach Absetzen.	DSM 2023-51 Information der MHRA vom 26.09.2023 Information der EMA vom 06.02.2023
Topiramate		
Behandlung bestimmter Formen von Epilepsie, Prophylaxe von Migränekopfschmerzen	Angeborene Fehlbildungen, fetale Wachstumsbeeinträchtigungen und neuropsychiatrische Entwicklungsstörungen bei mütterlicher Anwendung in der Schwangerschaft: Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft.	DSM 2023-52 RHB vom 02.11.2023
Oxaliplatin Hexal®		
Anwendung bei Kolon- und metastasierenden kolorektalen Karzinomen	Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden; Aufnahme der fokalen nodulären Hyperplasie als Nebenwirkung.	DSM 2023-53 Informationsbrief vom 02.11.2023
MedSafetyWeek 2023		
	Diesjährige MedSafetyWeek vom 06.–12.11.2023 unter dem Motto „Who can report?“ Ärzte melden gemäß Berufsordnung an die AkdÄ .	DSM 2023-54 Kampagnen-Webseite des UMC Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3/2023
Omega-3-Fettsäure-haltige Arzneimittel		
Anwendung als Arzneimittel bei Hypertriglyceridämie; auch als Nahrungsergänzungsmittel verfügbar	Dosisabhängiges erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Risikofaktoren.	DSM 2023-55 RHB vom 16.11.2023
Simulect® (Basiliximab)		
Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener De-novo-Nierentransplantation	In einigen Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke (WFI) wurden im April 2023 intrinsische Partikel gefunden. Vorübergehend werden Packungen geliefert, die nur Basiliximab-Pulver enthalten. Faltschachtel und Gebrauchsinformationen enthalten jedoch einen Hinweis auf WFI. WFI muss aus anderen Quellen bezogen werden.	DSM 2023-56 Informationsbrief vom 16.11.2023 (siehe auch RHB vom 21.04.2023)
Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat (Buserelin)		
Anwendung bei hormonempfindlichen Prostatakarzinomen	Teilweise vorzeitige Auflösung der Implantate mit zu geringer Wirkstofffreisetzung zum Zeitpunkt „78–91“ Tage nach Injektion. Testosteronmonitoring und Anpassung des Dosierungsintervalls empfohlen. Alternativ Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 10 Wochen.	DSM 2023-57 RHB 15.11.2023
Hydroxyethylstärke-haltige Infusionslösungen		
Behandlung der Hypovolämie aufgrund eines akuten Blutverlusts, wenn Kristalloide allein nicht ausreichend sind	Wegen erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörung und Mortalität ist die Anwendung bei Sepsis, Nierenfunktionsstörung, kritischen Erkrankungen <i>kontraindiziert</i> . Keine prophylaktische Anwendung, wenn kein akuter Blutverlust vorliegt. Aktueller RHB informiert über weitere risikomindernde Maßnahmen (z. B. Programm für kontrollierten Zugang).	DSM 2023-58 RHB vom 21.11.2023 (siehe auch RHB vom 01.07.2022; RHB vom 13.08.2018; RHB vom 12.11.2013)

Tabelle 1 (Fortsetzung 3): Informationen zu einem spezifischen Risiko

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
COVID-19-mRNA-Impfstoffe		
aktive Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19	Falschmeldung in Aufmachung eines RHB im Umlauf: Warnung vor angeblichen Haftungsrisiken wegen angeblicher DNA-Verunreinigungen. Die dort abgeleiteten Schlussfolgerungen sind jedoch falsch.	DSM 2023-59 Information des PEI vom 05.12.2023 (siehe auch DSM 2023-64)
Furosemid-hameln		
Diuretikum zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung	Sichtbare Partikel in einigen Chargen: Die Ampullen müssen vor Gebrauch auf Partikelfreiheit überprüft werden. Die Lösung soll nur verwendet werden, wenn sie frei von sichtbaren Partikeln ist.	DSM 2023-60 RHB vom 11.12.2023
Etoposid		
Behandlung verschiedener onkologischer Erkrankungen	Erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei Verwendung von Inline-Filtern. Daher keine Verwendung von Inline-Filtern bei der Anwendung von Etoposid. Bei Etoposidphosphat sollten Filter gemäß Fachinformation verwendet werden.	DSM 2023-61 RHB vom 14.12.2023
Impavido® 10 mg/50 mg Kapseln (Miltefosin)		
Behandlung von Leishmaniose	Berichte über Komplikationen am Auge, u. a. Keratitis. Vor Beginn der Behandlung sollten ophthalmologische Vorerkrankungen erhoben werden. Bei Augenbeschwerden sollten Patienten umgehend ärztlichen Rat suchen.	DSM 2023-62 RHB vom 14.12.2023
COVID-19-mRNA-Impfstoffe		
aktive Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19	Information des PEI über den aktuellen Wissensstand zu angeblichen Verunreinigungen sowie über die Methodik der Prüfung bei vermuteten Verunreinigungen	DSM 2023-64 Information des PEI vom 22.12.2023 (siehe auch DSM 2023-59)
Leqvio® (Inclisiran)		
Behandlung verschiedener Fettstoffwechselstörungen	Die Nadelkappe sollte erst unmittelbar vor der Injektion entfernt werden, da ein vorzeitiges Entfernen in seltenen Fällen zum Austrocknen des Arzneimittels und zur Verstopfung der Nadel führen kann. Wenn sich der Kolben der Nadel nach Einstechen nicht herunterdrücken lässt, soll eine neue Fertigspritze verwendet werden.	DSM 2023-65 Informationsbrief vom 21.12.2023
AMK – Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker; BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; DÄB – Deutsches Ärzteblatt; DSM – Drug Safety Mail; EMA – European Medicines Agency; MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; PEI – Paul-Ehrlich-Institut; RHB – Rote-Hand-Brief; UMC – Uppsala Monitoring Centre.		

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 5. bis 8. Juni 2023 DSM 2023-27; Information der EMA vom 03.07.2023		
Nivolumab	4.8 Nebenwirkungen	Zytokin-Freisetzungssyndrom
Tofacitinib	4.8 Nebenwirkungen	Akne
PRAC-Sitzung vom 3. bis 6. Juli 2023 DSM 2023-33; Information der EMA vom 31.07.2023		
Olaparib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Lebertoxizität
PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. August 2023 DSM 2023-45; Information der EMA vom 25.09.2023		
Acetazolamid	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Aderhauterguss, Aderhautabhebung
PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. September 2023 DSM 2023-63; Information der EMA vom 23.10.2023		
Azacidin (injizierbare Formulierungen)	4.8 Nebenwirkungen	kutane Vaskulitis
PRAC-Sitzung vom 23. bis 26. Oktober 2023 DSM 2023-66; Information der EMA vom 20.11.2023		
Dapagliflozin; Dapagliflozin, Metformin; Dapagliflozin, Saxagliptin	4.8 Nebenwirkungen	Phimose/erworbene Phimose, die gleichzeitig mit Genitalinfektion auftrat
DSM – Drug Safety Mail; EMA – Europäische Arzneimittel-Agentur; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz.		

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

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin
ursula.koerberle@baek.de

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

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

„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>.

Bivalenter, rekombinanter Impfstoff gegen das Respiratorische Synzytial-Virus (Abrysvo®) ▼¹ – Markteinführung

Zugelassene Indikation

Abrysvo® ist zugelassen zum passiven Schutz von Säuglingen ab der Geburt bis zum Alter von sechs Monaten vor Erkrankungen der unteren Atemwege, die durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) verursacht werden, nach Immunisierung der Mütter während der Schwangerschaft und zur aktiven Immunisierung von Personen ab einem Alter von 60 Jahren zur Prävention von durch RSV verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege.

Markteinführung

Abrysvo® ist seit 01.10.2023 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt. Abrysvo® enthält zwei rekombinante stabilisierte RSV-Präfusions-F-Antigene der RSV-Untergruppen A und B. Das Präfusions-F-Antigen ist das primäre Ziel für neutralisierende Antikörper, die eine RSV-Infektion verhindern. Nach intramuskulärer Verabreichung lösen die Präfusions-F-Antigene eine Immunantwort aus, die vor RSV-assoziierten Erkrankungen der unteren Atemwege schützen soll. Bei Säuglingen von Müttern, die zwischen 24 und 36 Schwangerschaftswochen mit Abrysvo® geimpft wurden, ist der Schutz vor RSV-assoziierten Erkrankungen der unteren Atemwege auf die Übertragung von RSV neutralisierenden Antikörpern über die Plazenta zurückzuführen. Erwachsene ab einem Alter von 60 Jahren werden durch aktive Immunisierung geschützt.

Bewertung

In den Zulassungsstudien konnte die Wirksamkeit von Abrysvo® sowohl für die aktive Immunisierung von Impflingen ab 60 Jahren als auch für die passive Immunisierung von Kindern nach Impfung der Mutter während der Schwangerschaft demonstriert werden. Der Impfschutz ist stärker für schwere Infektionen.

Die Impfwirksamkeit entsprach für RSV-Infektionen bei Impflingen ab 60 Jahren mit mindestens zwei Symptomen 66,7 % und mit mindestens drei Symptomen 85,7 %.

Bei Säuglingen nahm die Impfwirksamkeit mit zunehmendem Zeitabstand zur Geburt ab und entsprach für Atemwegsinfektionen durch RSV bei 180 Tagen nach Geburt 51,3 % und für schwere Atemwegsinfektionen durch RSV bei 180 Tagen nach Geburt 69,4 %.

Eine Empfehlung der Ständigen Impfkommission für diesen Impfstoff steht noch aus.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Zwei randomisierte, multinationale, multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Studien mit parallelen Gruppen sind als zentrale Studien anzusehen.

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Die Studie C3671013 rekrutierte Impflinge ab 60 Jahren. Die Impflinge wurden 1:1 auf die zwei Studienarme randomisiert und nach Alter stratifiziert. Etwa 10 % hatten stabile, chronische kardiopulmonale Leiden. Primäre Endpunkte waren die Verhinderung einer RSV-Infektion in der ersten RSV-Saison nach Impfung mit mindestens zwei bzw. mindestens drei der folgenden Symptome: neu aufgetretener oder verschlimmelter Husten, neu aufgetretener oder verschlimmelter Stridor, neu aufgetretene oder verschlimmerte Sputumproduktion, neu aufgetretene oder verschlimmerte Atemnot, Tachypnoe und positive RSV-PCR. Es wurden insgesamt 34.284 Impflinge rekrutiert, 16.306 wurden in den Vakzin-Arm randomisiert und 16.308 in den Placebo-Arm.

Insgesamt traten in der Vakzin-Gruppe elf RSV-Infektionen mit mindestens zwei Symptomen (0,07 %) und in der Placebo-Gruppe 33 Fälle (0,2 %) auf, was einer Impfwirksamkeit von 66,7 % entspricht. RSV-Infektionen mit mindestens drei Symptomen traten in der Vakzin-Gruppe in zwei Fällen auf (0,01 %) und in der Placebo-Gruppe in 14 Fällen auf (0,09 %), was einer Impfwirksamkeit von 85,7 % entspricht.

Die Studie C3671008 rekrutierte gesunde Schwangere zwischen 18–49 Jahren mit unkomplizierten Schwangerschaften (keine Zwillinge oder Mehrlinge) in der 24. bis 36. Schwangerschaftswoche am geplanten Impftag. Primäre Endpunkte waren die Verhinderung einer RSV-Atemwegsinfektion (definiert als Feststellung eines Atemwegsinfektes in einer klinischen Visite mit mindestens einem der folgenden Symptome: nasales Sekret für mindestens 24 Stunden, Atemnot oder Tachypnoe, Husten, Fütterungsprobleme wegen Atemproblemen, Apnoe, jegliches anderes besorgniserregendes respiratorisches Symptom und jeweils positive RSV-PCR) und schweren RSV-Atemwegsinfektion (zusätzliche Kriterien: Tachypnoe oder Sauerstoffsättigung < 93 % oder Sauerstoffgabe durch High-flow Nasensonde oder mechanische Ventilation oder Intensivstationsaufenthalt > 4 Stunden oder Bewusstseinsverlust), jeweils im Zeitraum von 90, 120, 150 und 180 Tagen nach Geburt. Es wurden insgesamt 7128 Schwangere eingeschlossen, davon wurden 3682 in den Vakzin-Arm randomisiert und 3676 in den Placebo-Arm. Beurteilbar waren die Daten von 3495 Kindern in dem Vakzin-Arm und 3480 im Placebo-Arm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Primäre Endpunkte bei Neugeborenen und Säuglingen

Impfwirksamkeit bei Neugeborenen und Säuglingen			
Tage nach Geburt	positive Fälle Vakzin-Arm (N = 3495)	positive Fälle Placebo-Arm (N = 3480)	Impfwirksamkeit
RSV-Atemwegsinfektion			
90	24 (0,7 %)	56 (1,6 %)	57,1 %
120	35 (1,0 %)	81 (2,3 %)	56,8 %
150	47 (1,3 %)	99 (2,8 %)	52,5 %
180	57 (1,6 %)	117 (3,4 %)	51,3 %
schwere RSV-Atemwegsinfektion			
90	6 (0,2 %)	33 (0,9 %)	81,8 %
120	12 (0,3 %)	46 (1,3 %)	73,9 %
150	16 (0,5 %)	55 (1,6 %)	70,9 %
180	19 (0,5 %)	62 (1,8 %)	69,4 %

Ausgewählte Nebenwirkungen

Schwangere unter 49 Jahren

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Myalgie, Schmerzen an der Injektionsstelle. Häufig: Schwellung an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle.

Personen ab 60 Jahren

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle. Häufig: Schwellung an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle. Selten: Guillain-Barré-Syndrom. Sehr selten: Überempfindlichkeit.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr ²
Durchstechflasche + Fertigspritze mit Pulver + Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	1 x 0,5 ml (1 Dosis)	213,61 €

Stand Lauer-Taxe: 15.01.2024.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

Weiterführende Informationen

Der RSV-Impfstoff Abrysvo® wurde bislang noch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V vom G-BA aufgenommen.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Abrysvo®](#), erschienen am 15. September 2023. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 2. Februar 2024 vorab online veröffentlicht.

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

Tirzepatid (Mounjaro®) ▼¹ – Markteinführung

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Tirzepatid ist seit dem 15.09.2022 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung. Bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber Metformin kann Tirzepatid als Monotherapie angewendet werden. Tirzepatid wurde außerdem am 11.12.2023 zugelassen zur Gewichtskontrolle bei Adipositas und bei übergewichtigen Erwachsenen mit gewichtsbedingten Begleiterkrankungen und einem BMI ≥ 27 kg/m².

Tirzepatid ahmt wie Glutide (z. B. Semaglutid) die Wirkung von GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1) nach. Zusätzlich wirkt es auch am Rezeptor des GIP (Glucose dependent Insulinotropic Peptide). GLP-1 und GIP sind gastrointestinale Hormone, sogenannte Inkretine, die den Blutzuckerspiegel regulieren. Als dualer Agonist von GLP-1 und GIP wird Tirzepatid auch als „Twincretin“ bezeichnet.

Tirzepatid steigert glukoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glukagonsekretion und erhöht die Glukoseaufnahme im Gewebe. Hierdurch sinkt bei Personen mit T2DM der Blutglukosespiegel. Tirzepatid führt außerdem – unabhängig von dem Vorliegen eines T2DM – zu einer Gewichtsreduktion. Hierbei spielen vermutlich auch zentralnervöse Effekte und die verlangsamte Magenentleerung eine Rolle.

Markteinführung

Tirzepatid ist in der Indikation T2DM seit dem 15.11.2023 in Deutschland verfügbar. In der Indikation Adipositas erfolgte noch keine Markteinführung in Deutschland. Es ist zu erwarten, dass Tirzepatid in der Indikation Adipositas – wie Wegovy® (Semaglutid) (1) – als Lifestyle-Arzneimittel eingeordnet wird und deshalb nicht zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden kann.

Bewertung

Tirzepatid ist zugelassen zur Behandlung des T2DM und zur Gewichtskontrolle bei Adipositas. In Deutschland ist Tirzepatid aktuell nur in der Indikation T2DM verfügbar. Für die Behandlung des T2DM liegen Daten aus dem SURPASS-Studienprogramm über ein Jahr vor. Tirzepatid senkte den HbA_{1c}-Wert um durchschnittlich zwei Prozentpunkte. Das Ausmaß der HbA_{1c}-Senkung unterschied sich nur geringfügig zwischen den untersuchten Tirzepatid-Dosierungen (5 mg, 10 mg, 15 mg). Dagegen zeigte sich eine dosisabhängige Wirkung auf das Körpergewicht: Unter Tirzepatid 5 mg reduzierte sich das Gewicht durchschnittlich um 7–9 %, unter Tirzepatid 15 mg um 10–13 %.

Literatur

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

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Im SURPASS-Studienprogramm war Tirzepatid dem selektiven GLP-1-Agonist Semaglutid bezüglich der HbA_{1c}-Senkung und der Gewichtsreduktion überlegen. Hierbei erfolgte jedoch ein Vergleich mit Semaglutid 1 mg. Inzwischen ist Semaglutid auch in höheren Dosierungen zugelassen (2 mg in der Indikation T2DM und 2,4 mg in der Indikation Adipositas). Diese höheren Semaglutid-Dosierungen führen bei Erwachsenen mit T2DM möglicherweise zu einer ähnlichen HbA_{1c}- und Gewichtsreduktion wie Tirzepatid.

Das Nebenwirkungsspektrum von Tirzepatid entspricht weitgehend den bekannten unerwünschten Wirkungen von GLP-1-Agonisten. Gastrointestinale Beschwerden waren in den Zulassungsstudien sehr häufig, insbesondere Übelkeit und Durchfall. Im Unterschied zu selektiven GLP-1-Agonisten stiegen unter Tirzepatid nicht nur die Pankreasenzyme an, sondern gelegentlich auch das Serumcalcitonin. Die Dauer der vorliegenden Studien ist zu kurz, um ein erhöhtes Risiko für Pankreas- und Schilddrüsenkarzinome auszuschließen.

Aktuell ist ein Nutzen von Tirzepatid hinsichtlich der kardiovaskulären Prävention nicht belegt. Die noch laufende Studie SURPASS-CVOT (2) vergleicht die kardiovaskulären Ereignisraten unter Tirzepatid und Dulaglutid bei Erwachsenen mit T2DM und klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Studienergebnisse werden frühestens ab Oktober 2024 erwartet. Aus Sicht der AkdÄ kann der Stellenwert von Tirzepatid – insbesondere im Vergleich zu selektiven GLP-1-Agonisten – aktuell noch nicht sicher beurteilt werden.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Das SURPASS-Studienprogramm untersuchte Tirzepatid bei Patientinnen und Patienten mit T2DM in fünf globalen, randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Verschiedene Tirzepatid-Zieldosen (5 mg, 10 mg und 15 mg einmal wöchentlich) wurden entweder doppelblind mit Placebo (SURPASS-1 (3), SURPASS-5 (4)) oder offen mit Semaglutid (SURPASS-2 (5)) bzw. Basalinsulin (SURPASS-3 (6), SURPASS-4 (7)) verglichen. Insgesamt wurden 6263 Patienten eingeschlossen (Tirzepatid: n = 4199, Placebo: n = 2064).

Die Studiendauer betrug überwiegend 40–52 Wochen. Aus der Studie SURPASS-4 liegen außerdem Daten über 78 Wochen vor. In der Studie SURPASS-1 erhielten die Teilnehmer neben der Studienmedikation keine medikamentöse Therapie des T2DM, in den übrigen SURPASS-Studien erfolgte begleitend eine Therapie mit Metformin (SURPASS-2), einer Kombination aus bis zu drei oralen Antidiabetika (SURPASS-3, SURPASS-4) oder Basalinsulin plus Metformin (SURPASS-5).

Knapp 30 % der Studienteilnehmer kamen aus Europa. Männliche und weibliche Patienten wurden etwa gleich häufig eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug zwischen 54 und 64 Jahren. Bei Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert bei 8 %. Patienten mit Normalgewicht waren von der Teilnahme weitgehend ausgeschlossen. Lediglich die Studien SURPASS-1 und SURPASS-5 schlossen auch Patienten mit einem BMI \geq 23 kg/m² ein. Entsprechend waren die Studienteilnehmer überwiegend adipös (mittlerer BMI 33 kg/m²).

- 2 Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, Lincoff AM et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024; 267:1–11. doi: 10.1016/j.ahj.2023.09.007.
- 3 Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10295): 143–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
- 4 Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(6):534–45. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
- 5 Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6):503–15. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
- 6 Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández Landó L, Brown K et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10300):583–98. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
- 7 Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakody GJ, Yang Z, Doupis J et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10313):1811–24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

Primärer Endpunkt der SURPASS-Studien war die **Veränderung des HbA_{1c}-Wertes** bis zum Studienende. Unter Tirzepatid sank der HbA_{1c}-Wert bis Woche 40 bzw. Woche 52 um etwa zwei Prozentpunkte. Das Ausmaß der HbA_{1c}-Senkung wurde nur geringfügig von der Tirzepatid-Dosis beeinflusst: Unter Tirzepatid 5 mg verringerte sich der HbA_{1c}-Wert durchschnittlich um 1,9–2,2, unter Tirzepatid 10 mg um 1,9–2,6 und unter Tirzepatid 15 mg um 2,1–2,6 Prozentpunkte. Die Studie SURPASS-4 zeigte eine anhaltende Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert bis Woche 78. Die **Veränderung des Körpergewichts** wurde als sekundärer Endpunkt untersucht. Tirzepatid beeinflusste das Körpergewicht dosisabhängig: Das Gewicht sank unter Tirzepatid 5 mg durchschnittlich um 7–9 %, unter Tirzepatid 10 mg um 8–11 % und unter Tirzepatid 15 mg um 10–13 %.

Im **Vergleich zu Semaglutid** 1 mg senkte Tirzepatid in der Studie SURPASS-2 den HbA_{1c}-Wert und das Körpergewicht signifikant stärker (Semaglutid 1 mg: HbA_{1c} –1,9 Prozentpunkte, Gewicht –7 %). Während der Durchführung von SURPASS-2 war Semaglutid nur in einer Maximaldosis von 1 mg verfügbar. Durch Zulassungserweiterungen kann Semaglutid inzwischen auf 2 mg (in der Indikation T2DM) (8) bzw. 2,4 mg (in der Indikation Adipositas) (9) gesteigert werden. Unter Semaglutid 2 mg wurden ähnliche Effekte auf den HbA_{1c}-Wert beobachtet wie unter Tirzepatid (HbA_{1c}-Abnahme um 2,2 Prozentpunkte in der Studie SUSTAIN Forte (10)). Auch bezüglich der Gewichtsreduktion ist der Behandlungsunterschied zu Semaglutid 2,4 mg vermutlich gering: In der Studie STEP 2 senkte Semaglutid 2,4 mg das Körpergewicht bei Patienten mit T2DM um durchschnittlich 10 % (11).

Im **Vergleich zu Insulin glargin und Insulin degludec** war der Effekt von Tirzepatid auf das Körpergewicht erwartungsgemäß besonders deutlich, da unter den Basalinsulinen das Gewicht der Patienten weiter zunahm (durchschnittliche Zunahme um 2 %). Die Basalinsuline wurden beginnend mit 10 IE auftitriert mit einem Nüchternblutglukose-Zielwert von < 90 mg/dl (5,0 mmol/l). Die durchschnittliche tägliche Insulindosis wurde bis Woche 52 auf 49 IE (Insulin degludec, SURPASS-3) bzw. 44 IE (Insulin glargin, SURPASS-4) erhöht. Hierunter war die HbA_{1c}-Senkung geringer als unter Tirzepatid (HbA_{1c}-Senkung: 1,3 bzw. 1,4 Prozentpunkte).

In den bislang vorliegenden Studien wurden **kardiovaskuläre Ereignisse** lediglich als Sicherheitsendpunkte erfasst. Die gepoolte Analyse der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) berücksichtigte neben den oben beschriebenen, globalen Studien auch zwei ausschließlich in Japan durchgeführte RCT (Sicherheitspopulation insgesamt: Tirzepatid n = 4887, Kontrolle n = 2328). Die EMA untersuchte einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingten Todesfällen, Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Hospitalisierungen aufgrund instabiler Angina pectoris. Dieser kombinierte Endpunkt trat unter Tirzepatid numerisch seltener auf als in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,80; 95 % Konfidenzintervall 0,57–1,11). Nach Einschätzung der EMA können die aktuellen Studienergebnisse ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ausschließen, aber einen Nutzen hinsichtlich der kardiovaskulären Prävention nicht belegen.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerz) waren in den SURPASS-Studien häufig und nahmen mit steigender Dosis zu (Placebo: 20 %, Tirze-

8 Novo Nordisk. Fachinformation "Ozempic® 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2 mg Injektionslösung im Fertigpen"; März 2023.

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

10 Frías JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingvay I, Macura S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(9):563–74. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00174-1.

11 Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2021; 397(10278): 971–84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.

patid 5 mg: 37 %, Tirzepatid 10 mg: 40 %, Tirzepatid 15 mg: 44 %). Tirzepatid erhöhte das Risiko für Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl) in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Basalinsulin. Auch bei Kombination mit Metformin und/oder SGLT-1-Inhibitoren traten unter Tirzepatid Hypoglykämien auf (1,5 % der Patienten in der Studie SURPASS-3).

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Wenn Tirzepatid in Kombination mit Insulinen oder Sulfonylharnstoffen gegeben wird, sollte der Blutzucker während der Dosisescalation besonders engmaschig kontrolliert werden, um schwere Hypoglykämien zu vermeiden. Unter Tirzepatid können auch dann Hypoglykämien auftreten, wenn die Patienten lediglich Metformin und/oder SGLT-2-Inhibitoren erhalten (1–2 Fälle von Hypoglykämien pro 100 Patienten unter einer Kombination aus Tirzepatid mit Metformin/SGLT-2-Inhibitoren). Die Patienten sind deshalb vor Therapiebeginn über Symptome der Hypoglykämie und geeignete Gegenmaßnahmen aufzuklären.
- Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten keine Beeinflussung durch eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion. Es liegen jedoch nur sehr wenig klinische Studiendaten zu Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73m²) und keine klinischen Studiendaten zu Patienten mit Leberinsuffizienz vor.
- Unter Tirzepatid sank das durchschnittliche Körpergewicht dosisabhängig um 7–13 %. Adipöse und übergewichtige Patienten können von der Gewichtsreduktion profitieren, für initial normalgewichtige Patienten kann eine starke Gewichtsabnahme jedoch unerwünscht sein. In den Zulassungsstudien waren normalgewichtige Patienten überwiegend von der Studienteilnahme ausgeschlossen.
- In präklinischen Studien wurden bei Nagetieren sowohl unter Tirzepatid als auch unter selektiven GLP-1-Agonisten vermehrt Schilddrüsenadenome und Schilddrüsenkarzinome festgestellt. In klinischen Studien zeigte sich beim Menschen bislang kein vermehrtes Risiko für Schilddrüsenkarzinome. Allerdings erhöhte Tirzepatid – im Unterschied zu selektiven GLP-1-Agonisten – in den Zulassungsstudien dosisabhängig das Serumcalcitonin (0,9 % unter Tirzepatid 15 mg vs. keine Fälle unter Placebo). Die Dauer der vorliegenden Studien ist nicht ausreichend, um einen karzinogenen Effekt auf die Schilddrüse sicher auszuschließen.
- Die Pankreasenzyme (Lipase, Amylase) stiegen in den Zulassungsstudien durchschnittlich um etwa ein Drittel gegenüber dem Ausgangswert an. Eine akute Pankreatitis war in den Studien selten (bestätigte Fälle: 0,2 %). Patienten mit vorausgegangener Pankreatitis waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Es ist unklar, ob Patienten mit einer Pankreatitis in der Anamnese unter Tirzepatid ein erhöhtes Rezidivrisiko haben. Die vorliegenden Studien sind zu kurz, um das Risiko für Pankreaskarzinome unter Tirzepatid zu beurteilen.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ^{1,2}	Kosten pro Jahr ^{3,4}
2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg 10 mg, 12,5 mg, 15 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche	2,5 mg / Woche	3382,51 €
	5 mg / Woche	3382,51 €
	7,5 mg / Woche	4194,76 €
	10 mg / Woche	4194,76 €
	12,5 mg / Woche	4503,84 €
	15 mg / Woche	4503,84 €

Stand Lauer-Taxe: 01.03.2024.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²die Anfangsdosis sowie das Schema zur Dosiserhöhung ist der Produktinformation zu entnehmen; die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5 mg, 10 mg oder 15 mg; ³Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ⁴ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 15.11.2023 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der G-BA entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Mounjaro®](#), erschienen am 25. November 2022. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der 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>.

Fezolinetant (Veoza®) ▼¹ – Markteinführung

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Fezolinetant ist zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Die Zulassung wurde nur für die Dosierung von 45 mg beantragt.

Die Thermoregulation im Hypothalamus wird durch das Hormon Östrogen und das Neuropeptid Neurokinin B (NKB) beeinflusst. Fezolinetant hemmt selektiv die Aktivierung des Neurokinin-3(NK3)-Rezeptors durch NKB. Hierdurch soll einem Ungleichgewicht zwischen Östrogen und NKB in der Menopause entgegengewirkt und vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche gelindert werden.

Markteinführung

Fezolinetant ist seit dem 01.02.2024 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt.

Bewertung

Fezolinetant (Veoza®) wurde im SKYLIGHT-Studienprogramm bei postmenopausalen Frauen untersucht, die an VMS litten. Zu Studienbeginn traten durchschnittlich elf moderate bis schwere VMS pro Tag auf. Die Häufigkeit der VMS reduzierte sich unter Fezolinetant auf vier bis fünf Episoden/Tag, unter Placebo auf sieben Episoden/Tag. Der Behandlungsunterschied zu Placebo war signifikant, erscheint klinisch aber geringfügig. Auf Basis eines indirekten Vergleichs sieht die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) Hinweise auf eine schwächere Wirksamkeit von Fezolinetant im Vergleich zu einer Hormonersatztherapie (HER). Placebokontrollierte Daten zur Wirksamkeit von Fezolinetant liegen nur für zwölf Wochen vor. Die aktive Verlängerungsphase weist auf eine gleichbleibende Wirkstärke über ein Jahr hin.

Unter Fezolinetant traten häufiger Diarrhö, Bauchschmerzen, Schlafstörungen und Leberwerterhöhungen auf als unter Placebo. Die klinische Relevanz der überwiegend asymptomatischen Leberwerterhöhungen ist unklar. Insgesamt traten unter Fezolinetant mehr schwere unerwünschte Wirkungen auf als unter Placebo. Auffallend ist insbesondere die Häufung von Neoplasien (Placebo 0,21 % vs. Fezolinetant 45 mg 1,46 %), die in der Hälfte der Fälle die Haut oder Schleimhaut betrafen.

Die Zulassungsstudien untersuchten stark selektionierte Patientinnen. Beispielsweise konnten Frauen mit typischen Kontraindikationen gegen eine HER an den SKYLIGHT-Studien nicht teilnehmen, insbesondere nicht Patientinnen mit aktivem oder überstandem Mamma- oder Endometriumkarzinom. Zudem musste beim Screening die umfassend durchgeführte gynäkologische Untersuchung unauffällig sein, inklusive einer

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Endometriumbiopsie. In dieser speziellen Patientenpopulation gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome unter Fezolinetant.

Frauen mit VMS und Therapiewunsch sollten über die zu erwartende geringe Wirkung von Fezolinetant und die derzeit noch beschränkten Sicherheitsdaten aufgeklärt werden. Nach Einschätzung der AkdÄ ist ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Frauen in der Perimenopause, mit bekannten Lebererkrankungen und mit östrogenabhängigen Karzinomen in der Anamnese nicht gesichert.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Zulassung von Fezolinetant basiert auf dem doppelblinden, placebokontrollierten **SKYLIGHT**-Studienprogramm. Die Teilnehmerinnen wurden 1:1:1 zu Fezolinetant 30 mg, Fezolinetant 45 mg oder Placebo randomisiert. Eine zusätzliche medikamentöse Therapie der VMS durfte nicht erfolgen, auch nicht mit rezeptfreien Arzneimitteln oder pflanzlichen Stoffen. Die Schwesternstudien SKYLIGHT 1 (1) und SKYLIGHT 2 (2) untersuchten als primäre Endpunkte die Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads der VMS bis Woche 12 (n = 1022). Anschließend erfolgte eine Verlängerungsphase bis Woche 52, in der keine Placebokontrolle erfolgte. Zusätzliche Daten zur Sicherheit von Fezolinetant liegen aus der placebokontrollierten Studie SKYLIGHT 4 über ein Jahr vor (n = 1830) (3).

Frauen konnten an den SKYLIGHT-Studien teilnehmen, wenn sie gesichert in der Postmenopause waren (definiert als Amenorrhoe ≥ 12 Monate oder Amenorrhoe für ≥ 6 Monate mit FSH > 40 IU/L (FSH: Follikel-stimulierendes Hormon) oder nach bilateraler Ovariektomie) und an moderaten bis schweren VMS litten (durchschnittlich ≥ 7 VMS pro Tag oder ≥ 50 VMS pro Woche). Als „moderat“ galten VMS, die mit Schwitzen verbunden waren, als „schwer“ waren VMS definiert, die zu einer Unterbrechung der Tätigkeit führten. Eine Studienteilnahme war nicht möglich, wenn eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte aufgetreten war. Zudem mussten ein unauffälliger PAP-TEST und eine unauffällige Mammographie aus den letzten neun Monaten vorliegen sowie beim Screening ein unauffälliger TVU (transvaginaler Ultraschall) und eine unauffällige Endometriumbiopsie bestehen. Weitere Ausschlusskriterien waren erhöhte Leberwerte, eine eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR ≤ 59 ml/min pro $1,73$ m²) oder ein unzureichend eingestellter Blutdruck ($\geq 130/80$ mmHg). Dieses Studienprotokoll führte zum Ausschluss von nahezu zwei Dritteln der gescreenten Frauen und damit zu einer stark selektierten Patientengruppe.

Die Studienteilnehmerinnen waren durchschnittlich 54 Jahre alt und litten im Mittel seit knapp sieben Jahren an VMS. Bei Studienbeginn traten durchschnittlich elf moderate bis schwere **VMS** pro Tag auf. Unter Fezolinetant reduzierte sich bis Woche 12 die Häufigkeit der VMS auf vier bis fünf VMS/Tag, wobei Fezolinetant 45 mg eine geringfügig stärkere Wirksamkeit hatte als Fezolinetant 30 mg. Die Schwere der VMS wurde durch beide Dosierungen ähnlich beeinflusst (durchschnittliche Reduktion um $-0,6$ bis $-0,8$). Auch unter Placebo besserte sich die Symptomatik deutlich: Die Häufigkeit moderater bis schwerer VMS reduzierte sich auf sieben Episoden/Tag und die Schwere der VMS nahm um $-0,4$ bis $-0,5$ ab. Unter Fezolinetant hatten Frauen somit bei vergleichbarer Schwere der VMS durchschnittlich zwei bis drei weniger Episoden pro Tag als unter Placebo (siehe Tabellen 1 und 2). Der Behandlungsunterschied zu Placebo war statistisch signifikant, erscheint aber aus klinischer Sicht eher geringfügig. Sowohl Placebo als auch Fezolinetant hatten

Literatur

- 1 Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet* 2023; 401 (10382):1091–102. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
- 2 Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(8):1981–97. doi: 10.1210/clinem/dgad058.
- 3 Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2023; 141 (4):737–47. doi: 10.1097/AOG.0000000000005114.

bereits in Woche 4 nahezu ihre maximale Wirksamkeit erreicht. Die Wirksamkeit von Fezolinetant hielt in der Verlängerungsphase bis Woche 52 an.

Die **Schlafqualität** wurde in den Studien SKYLIGHT 1 und 2 mittels PROMIS SD-SF-8b als sekundärer Endpunkt erfasst. Die Gesamtpunktzahl von PROMIS SD-SF-8b reicht von 8 bis 40 Punkten, wobei höhere Punkte für eine schlechtere Schlafqualität stehen. Nur in der Studie SKYLIGHT 2 und nur in der höheren Dosierung von 45 mg zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Fezolinetant gegenüber Placebo. Der Behandlungsunterschied war dabei gering (Reduktion Gesamtscore von 27 auf 24 Punkte unter Placebo und von 26 auf 21 Punkte unter Fezolinetant 45 mg). Ein patientenrelevanter Nutzen erscheint fraglich, zumal bei einer einjährigen Behandlungsdauer Schlafstörungen als unerwünschtes Ereignis häufiger unter Fezolinetant auftraten als unter Placebo (SKYLIGHT 4, Placebo vs. Fezolinetant 30 mg vs. Fezolinetant 45 mg: 1,8 % vs. 2,0 % vs. 3,9 %).

In den Studien SKYLIGHT 1 und 2 wurden in der primären Analyse fehlende Daten – beispielsweise aufgrund eines Studienabbruchs – nicht ersetzt. Dies betraf knapp 20 % der Teilnehmerinnen (Baseline-Daten bei 1022 Patientinnen, Studiendaten in Woche 12 bei 834 Patientinnen). Dieses Vorgehen kann zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen, wenn Daten nicht zufällig fehlen, sondern ihr Fehlen durch die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Studienmedikation beeinflusst wird. Laut EMA wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um eine solche Verzerrung auszuschließen, diese Sensitivitätsanalysen wurden jedoch nicht publiziert. Auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse erscheint es möglich, dass die Wirksamkeit von Fezolinetant in der primären Analyse über- oder unterschätzt wird.

Tabelle 1: Reduktion der Häufigkeit von VMS unter Fezolinetant in den Studien SKYLIGHT 1 und 2

Häufigkeit moderater bis schwerer VMS/Tag	SKYLIGHT 1			SKYLIGHT 2		
	Placebo	Fezolinetant 30 mg	Fezolinetant 45 mg	Placebo	Fezolinetant 30 mg	Fezolinetant 45 mg
Anzahl Patientinnen <i>Baseline</i>	n = 175	n = 173	n = 174	n = 167	n = 166	n = 167
Häufigkeit VMS/Tag (MW) <i>Baseline</i>	10,5	10,7	10,4	11,6	11,2	11,8
Anzahl Patientinnen <i>in Woche 12</i>	n = 139	n = 131	n = 146	n = 140	n = 133	n = 145
Häufigkeit VMS/Tag (MW) <i>in Woche 12</i>	6,9	4,5	4,1	6,7	4,8	4,5
Veränderung der täglichen Häufigkeit von Baseline zu Woche 12 (MW)	-3,7	-6,4	-6,4	-4,6	-6,4	-7,4 %
Behandlungsunterschied vs. Placebo (95 % CI)		-2,4 (-3,3; -1,5) p = 0,012	-2,6 (-3,4; -1,7) p = 0,007		-1,9 (-2,9; -0,8) p = 0,049	-2,5 (-3,6; -1,5) p < 0,001

CI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; VMS: vasomotorische Symptome.

Tabelle 2: Reduktion der Schwere von VMS unter Fezolinetant in den Studien SKYLIGHT 1 und 2

Schwere* der VMS	SKYLIGHT 1			SKYLIGHT 2		
	Placebo	Fezolinetant 30 mg	Fezolinetant 45 mg	Placebo	Fezolinetant 30 mg	Fezolinetant 45 mg
Anzahl Patientinnen Baseline	n = 175	n = 173	n = 174	n = 167	n = 166	n = 167
Schwere* der VMS (MW) Baseline	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Anzahl Patientinnen in Woche 12	n = 139	n = 131	n = 146	n = 140	n = 133	n = 145
Schwere* der VMS (MW) in Woche 12	2,1	1,8	1,8	2,0	2,0	1,7
VVeränderung der Schwere von Baseline zu Woche 12 (MW)	-0,4	-0,6	-0,6	-0,5	-0,6	-0,7
Behandlungsunterschied vs. Placebo (95 % CI)		-0,2 (-0,4; -0,1) p = 0,012	-0,2 (-0,4; -0,1) p = 0,007		-0,2 (-0,3; 0,0) p = 0,049	-0,3 (-0,5; -0,1) p < 0,001

CI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; VMS: vasomotorische Symptome.
* [Anzahl milder VMS x 1 + Anzahl moderater VMS x 2 + Anzahl schwerer VMS x 3] / Anzahl aller VMS

Ausgewählte Nebenwirkungen

In SKYLIGHT 4 traten unter Fezolinetant 45 mg häufiger Diarrhöen (3,9 % vs. 2,6 %), Bauchschmerzen (2,6 % vs. 0,8 %) und Schlaflosigkeit (3,9 % vs. 1,8 %) auf als unter Placebo. Außerdem wurden häufiger Transaminasen-Erhöhungen festgestellt (Placebo vs. Fezolinetant 45 mg, SKYLIGHT 1/2: 1,5 % vs. 2,9 %, SKYLIGHT 4: 4,9 % vs. 5,3 %). Es gibt aktuell keine Hinweise darauf, dass nach einjähriger Anwendung von Fezolinetant das Risiko für Hyperplasien oder Malignome des Endometriums erhöht ist. Allerdings traten Neoplasien insgesamt häufiger unter Fezolinetant auf als unter Placebo. In einer Metaanalyse der Studien SKYLIGHT 1, 2 und 4 bestand ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für Neoplasien (Placebo 0,21 %, Fezolinetant 30 mg 0,64 %, Fezolinetant 45 mg 1,46 %), das in der höheren Dosierung von 45 mg Signifikanz erreichte (Odds Ratio 4,25; 95 % Konfidenzintervall 1,67–10,80; p = 0,002). Die Hälfte der aufgetretenen Neoplasien betraf die Haut oder Schleimhaut (4).

4 Douxfils J, Beaudart C, Dogné J-M. Risk of neoplasm with the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant. *Lancet* 2023; 402(10413):1623–5. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01634-3.

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Fezolinetant wurde nur bei Frauen untersucht, die gesichert in der Postmenopause waren. Die Wirksamkeit von Fezolinetant bei schwankenden Östrogenspiegeln in der **Perimenopause** ist unklar. Zudem haben Tierstudien eine fötale Toxizität gezeigt, sodass Fezolinetant nur dann eingesetzt werden sollte, wenn eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen ist. Nach Einschätzung der AkdÄ ist ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Fezolinetant in der Perimenopause aktuell nicht belegt.
- Für Frauen mit Kontraindikationen gegen eine HER aufgrund **östrogenabhängiger Karzinome** liegen keine Studiendaten zu Fezolinetant vor, da diese Patientengruppe von einer Teilnahme am SKYLIGHT-Studienprogramm ausgeschlossen war. Die Verträglichkeit von Fezolinetant in dieser Patientengruppe ist deshalb unklar, insbesondere

hinsichtlich des Malignomrisikos. Bei aktiven östrogenabhängigen Karzinomen wird Fezolinetant von der Fachinformation nicht empfohlen (5). Aus Sicht der AkdÄ ist Fezolinetant auch bei vorangegangenen östrogenabhängigen Karzinomen nur in Ausnahmefällen indiziert.

- Thrombembolische Erkrankungen waren kein explizites Ausschlusskriterium der SKYLIGHT-Studien, allerdings war die Teilnahme bei **kardiovaskulären Erkrankungen** nicht möglich, wenn diese nach Einschätzung des Studienarztes die Interpretation der Studie beeinträchtigen könnten. Es ist nicht bekannt, wie viele Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen an den SKYLIGHT-Studien teilnahmen. Das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von Fezolinetant bei kardiovaskulär vorerkrankten Patientinnen lässt sich auf Basis der vorliegenden Studien nicht beurteilen.
- Transaminasenerhöhungen waren unter Fezolinetant häufiger als unter Placebo (siehe oben). Die Auswirkungen einer mehrjährigen Therapie auf die **Leberfunktion** sind aktuell unklar. Eine Teilnahme an den SKYLIGHT-Studien war nur bei unauffälligen oder geringfügig erhöhten Transaminasen (bis 1,5 ULN) möglich. Bei bekannter Lebererkrankung sollten die Leberwerte während der Behandlung kontrolliert werden und die Indikation besonders kritisch geprüft werden.

5 Astellas Pharma GmbH. Fachinformation "Veoza™ 45 mg Filmtabletten". Stand: Februar; 2024.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr ^{2,3}
45 mg Filmtabletten	1 x 45 mg	964,26 €

Stand Lauer-Tabax: 01.04.2024.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der **G-BA** entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der **AkdÄ-Website** veröffentlicht.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) **Veoza**®, erschienen am 20. Dezember 2023. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 10. April 2024 vorab online veröffentlicht.

Auswirkungen des Klimawandels auf die Gesundheit – RKI-Bericht

Das Robert Koch-Institut hat im letzten Herbst den [zweiten Teil des Sachstandsberichts Klimawandel und Gesundheit](#) veröffentlicht (1). In diesem Bericht werden die gesundheitlichen Risiken durch nicht übertragbare Erkrankungen und für die psychische Gesundheit adressiert, die bei fortschreitendem Klimawandel zu erwarten sind. Im vorliegenden Artikel werden die Erkenntnisse zusammengefasst.

Hitze in Deutschland:

Gesundheitliche Risiken und Maßnahmen zur Prävention

Basierend auf einer selektiven Literaturrecherche und Auswertungen wird im Bericht der aktuelle Wissensstand zu Hitze und ihren gesundheitlichen Auswirkungen für Deutschland zusammengefasst. Hitze kann bestehende Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Atemwege oder der Nieren verschlimmern und unter medikamentöser Therapie teils schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen. Während Hitzeperioden wird regelmäßig ein deutlicher Anstieg der Sterbefälle beobachtet. Der größte Anteil hitzebedingter Sterbefälle (75 %) entfällt auf die Altersgruppe ab 75 Jahren. Bisherige Ansätze zur Abmilderung gesundheitlicher Auswirkungen hoher Temperaturen umfassen zum Beispiel die Hitzewarnungen des Deutschen Wetterdienstes sowie Handlungsempfehlungen für die Erstellung von Hitzeaktionsplänen.

Der menschliche Körper reagiert mit zwei maßgeblichen physiologischen Schutzmechanismen auf Hitzestress:

- a) einer Umverteilung des Blutstroms zur Haut hin (Vasodilatation), um Wärme aus den Muskeln an die Umgebung abzuführen und
- b) der Absonderung von Schweiß, der den Körper über Verdunstung kühlt.

Diese Mechanismen wiederum haben Auswirkungen auf andere Organe des Körpers: Die Vasodilatation benötigt mehr Leistung des Herzens mit reduziertem Füllungsdruck. Es muss in der Folge stärker und schneller schlagen, was eine höhere Sauerstoffversorgung voraussetzt. Bei Menschen mit Vorerkrankungen am Herzen kann das zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und -bedarf und daraus folgenden Durchblutungsstörungen (Ischämie), Infarkt oder Kreislaufkollaps führen. Die Morbidität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigt während einer Hitzeperiode um 2,2 % pro 1 °C Lufttemperaturzunahme.

Hitzebedingte Lungenprobleme (z. B. Lungenödem, akutes Atemnotsyndrom, erhöhter pulmonaler Stress durch hitzebedingte Hyperventilation und erhöhte Luftverschmutzung bei hohen Außentemperaturen) stellen nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Ursache für Mortalität und Morbidität während Hitzeperioden dar. Verkehrsbedingte Luftverschmutzung vor allem in Großstädten hat einen zur Hitze zusätzlichen indirekten Effekt auf das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Patientinnen und Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. In den Sommermonaten kommt es an heißen Tagen in Großstädten häufiger zu teils lebensbedrohlichen Verschlechterungen (Exazerbationen) im Krankheitsverlauf von Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungen-

Harjung, H.

Literatur

- 1 Winklmayr C, Matthies-Wiesler F, Muethers S, Buchien S, Kuch B, Der Heiden M et al. Hitze in Deutschland: Gesundheitliche Risiken und Maßnahmen zur Prävention. Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS. Journal of Health Monitoring 2023 8 (S4). doi: 10.25646/11645.

erkrankung (COPD). Bei Hitze gibt der Körper nicht nur über die Haut, sondern auch über die Lunge Wärme ab, wobei sich die Atemfrequenz leicht erhöht. Dieser Wärmetransport ist bei Lungenvorgeschädigten allerdings eingeschränkt, sodass ein effizientes Abatmen der Wärme nur begrenzt funktioniert. Darüber hinaus führt die erforderliche Muskelarbeit für die vermehrten Atembewegungen auch selbst zu einer Steigerung der Körpertemperatur. Schließlich wird durch eine dehydrierungsbedingte Minderdurchblutung der Lunge eine größere Infektanfälligkeit bewirkt.

Auch Personen mit Diabetes tragen ein erhöhtes Risiko, während einer Hitzeperiode ins Krankenhaus eingeliefert zu werden. Ähnlich wie bei Lungenerkrankten besteht bei diesen Patientinnen und Patienten in der Lunge eine eingeschränkte thermoregulatorische Reaktionsfähigkeit auf vaskulärer Ebene, da Hitze einwirkung die Selbstregulation der Blutgefäße beeinflusst, was zu einer verstärkten Neigung zur Gerinnselbildung führt. Reduziertes Blutvolumen durch Dehydrierung kann zu einer Schädigung der Nieren führen. Wie vor allem in heißen Regionen der Erde bei Menschen, die draußen arbeiten, beobachtet wurde, kann eine anhaltende Dehydrierung eine chronische Verschlechterung der Nierenfunktion verursachen.

Neben den oben erwähnten Einflussfaktoren spielt auch die Einnahme von Medikamenten eine wesentliche Rolle in den Auswirkungen von Hitze auf den individuellen Menschen. Eine Übersicht über Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen, die bei Hitze gefährliche Nebenwirkungen entfalten können, gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Medikamenteninteraktion/Nebenwirkungspotenzial in Hitzeperioden, unterteilt nach Wirkstoff/Indikationsklassen (Quelle: (1), *modifiziert vom Autor)

Quelle: Adaptiert und erweitert nach Kuch [48]

Wirkstoff/Indikationsklasse	Beispiele	Art der durch Hitze aggravierten Nebenwirkung
Anticholinerge Arzneimittel, Psychopharmaka, Antidepressiva, Bronchoinhalativa u. a.*	Viele Benzodiazepine (Schlafmittel), Atosil (Antipsychotikum), trizyklische Antidepressiva, Ipra-/Tiotropiumbromid (COPD), Trospiumchlorid, (gegen Dranginkontinenz), Biperiden, Oxybutinin (Antiparkinsonmittel), Butylscopolamin (Magen-Darm-Krämpfe), Scopolamin (gegen Übelkeit, z. B. bei Reisekrankheit), Dimenhydrinat (gegen Übelkeit, Beruhigung), Antihistaminika (gegen Allergien)	Hemmung der zentralen Temperaturregulierung → Schwitzen verringert, Kognitionseinschränkung; Blutdruckabfälle und andererseits Blutdruckkrisen
Antihypertensiva (AHT, Bluthochdruckmittel)	Betablocker, ACE-Inhibitoren, Sartane, Kalziumantagonisten, Clonidin, Moxonidin (letztere zentral wirksam)	Einerseits Verhinderung der Erweiterung der Blutgefäße (Betablocker) in der Haut → Hitzeableitung durch Konvektion verringert, Erhöhung der Schweißsekretionsschwelle (zentrale AHT); andererseits Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung durch Vasodilatation → Blutdruckabfälle
Diuretika (als Bluthochdruckmittel oder bei Herzinsuffizienz)	Hydrochlorothiazid, in vielen Kombinationspräparaten enthalten, Chlortalidon, Indapamid, Torasemid, Furosemid, Spironolacton	Verstärkung der Blutdrucksenkung, Austrocknung, Nierenversagen, gefährliche Elektrolytentgleisung
Antianginosa (bei koronarer Herzerkrankung)	Nitrate wie ISMN, ISDN, Molsidomin	Besondere gefäßerweiternde Wirkung → gefährliche Blutdruckabfälle
Antiepileptika	Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Benzodiazepine, Barbiturate	Beeinträchtigung der kognitiven Wachsamkeit, Verstärkung von Elektrolytentgleisungen (Hyponatriämie) [55, 56]
Schmerzmittel	NSAR (Ibuprofen, Diclofenac, Coxibe), Opiate/Opiode (Fentanylpflaster, orale Medikamente wie Morphin, Hydromorphon, Codein, Dihydrocodein, Pethidin, Tilidin, Tramadol)	Gefahr des Nierenversagens, Auslösung von Bluthochdruckentgleisungen, Verschlechterung von Herzinsuffizienz bei Exsikkose, bei Opiaten/Opioiden Gefahr der Akkumulation bzw. verstärkter Wirkstofffreisetzung bei transdermalen Systemen → kognitive Beeinträchtigung, Atemdepression, anticholinerge Nebenwirkungen
Insuline	Basalinsuline, schnellwirksame Insuline etc.	Unter Hitzebedingungen gegebenenfalls rascheres Anfluten mit Gefahr der Hypoglykämie (Unterzuckerung)
SGLT2-Inhibitoren (bei Diabetes, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz)	Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin	Gefahr der Exsikkose, Erhöhung der Gefahr atypischer Ketoazidose unter Volumenmangel

ACE=Angiotensin Converting Enzyme, AHT=Antihypertensiva, COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ISDN=Isosorbiddinitrat, ISMN=Isosorbidmononitrat, NSAR=nicht-steroidale Antirheumatika, SGLT2-Inhibitoren=Natrium-Glukose-Cotransporter 2-Inhibitoren

Hitzebedingte Vasodilatation kann den blutdrucksenkenden Effekt vieler Herz-Kreislauf-Mittel deutlich verstärken mit der Folge von Synkopen, die möglicherweise zu schweren Verletzungen führen können (beispielsweise durch Stürze), oder kritischen Organischämien bis hin zum Herzinfarkt. Besonders gefährdet sind hier Personen mit systolisch bedingter Herzinsuffizienz, sowie Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck. Antihypertensiva können bei Hitze zu einer zu starken Blutdrucksenkung führen. Besonders problematisch ist die Kombination mit Diuretika, Antiarrhythmika, Antianginosa und Antidiabetika. Auch verschiedene Schmerzmittel tragen ein hohes Interaktionspotenzial, besonders aber Opiate, die transdermal verabreicht werden. Anticholinergika können bei Hitze zu Komplikationen führen, da sie die zentrale Temperaturregulierung beeinflussen und das Schwitzen unterbinden. Auch andere Arzneimittel weisen anticholinerge Effekte auf. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Lagerfähigkeit von Arzneimitteln im häuslichen Umfeld durch Hitze beeinträchtigt wird, wodurch die Wirksamkeit verringert werden kann.

Vulnerable Bevölkerungsgruppen

Hierzu gehören unter anderem ältere Menschen (insbesondere Alleinlebende), Vorerkrankte (hier vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Nierenerkrankungen, Übergewicht, Diabetes), Schwangere, Säuglinge und Kleinkinder, Menschen, die im Freien schwer arbeiten oder intensiv Sport treiben, Menschen mit körperlichen und geistigen Beeinträchtigungen, sozial schlechter gestellte Personen und Obdachlose. Die Bevölkerungsgruppen, die bei Hitzeperioden ein größeres gesundheitliches Risiko tragen, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Bevölkerungsgruppen , die bei Hitzeperioden ein größeres gesundheitliches Risiko tragen (Quelle (1))

Kategorie	Risikogruppe
Physiologische Anpassungskapazität	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ältere Menschen (> 65 Jahre) ▶ Säuglinge und Kleinkinder ▶ Schwangere
Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz) ▶ Zerebrovaskuläre Erkrankungen (z. B. Schlaganfall) ▶ Respiratorische Erkrankungen (z. B. COPD, Asthma bronchiale) ▶ Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) ▶ Neurologische Erkrankungen (z. B. Morbus Parkinson durch krankheitsbedingt beeinträchtigte Thermoregulation) ▶ Psychische Erkrankungen (z. B. Depression, Schizophrenie, Drogenabhängigkeit) ▶ Nierenerkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz) ▶ Übergewicht ▶ Einnahme von bestimmten Medikamenten zur Behandlung der genannten Erkrankungen (siehe Tabelle 1)
Menschen mit Behinderung	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Körperliche Behinderungen (z. B. Rückenmarksverletzungen [58]) ▶ Geistige Behinderungen, da sich Personen mit schweren kognitiven Einschränkungen schlechter selbst vor Hitze schützen können.
Funktionelle Einschränkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Bettlägerigkeit ▶ Unterbringung in Pflegeeinrichtung
Sozioökonomische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Soziale Isolation, insbesondere im hohen Alter ▶ Obdachlosigkeit ▶ Ungünstige Wohnsituation
Körperliche Anstrengung bei hohen Außentemperaturen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Im Freien Arbeitende (z. B. in der Landwirtschaft, im Bausektor) ▶ Im Freien Sporttreibende ▶ Gesundheitspersonal, v. a. in Kombination mit persönlicher Schutzausrüstung
Beschäftigte, die ihren Arbeitsplatz auch bei hohen Innenraumtemperaturen während Hitzewellen nicht verlassen können	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mitarbeitende in Medizin- und Pflegeeinrichtungen, v. a. in Kombination mit persönlicher Schutzausrüstung

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Quelle: Aktualisiert und ergänzt nach World Health Organization [31]

Anpassungsmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit bei Hitze und das Hitzewarnsystem des Deutschen Wetterdienstes (DWD)

Die Aufgabe bevorstehende Hitzeperioden zu erkennen und die Bevölkerung sowie das Gesundheitssystem über diese rechtzeitig zu informieren, übernimmt in Deutschland seit 2005 das Hitzewarnsystem des DWD. Eine „Warnung vor starker Wärmebelastung“ wird veröffentlicht, wenn die „Gefühlte Temperatur“ (siehe Hinweis am Seitenrand) die Schwelle von $32\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ überschreitet; eine „Warnung vor extremer Wärmebelastung“ hingegen, wenn erwartet wird, dass die „Gefühlte Temperatur“ am frühen Nachmittag (14 Uhr) die Schwelle von 38 °C überschreitet.

Ist eine Hitzewarnung herausgegeben, sind die zuständigen Gesundheitsbehörden der Bundesländer aufgerufen Interventionsmaßnahmen einzuleiten. Auf der Basis erster Studienergebnisse, Erkenntnisse und Erfahrungen hat die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) bereits 2008 einen Leitfaden für Hitzeaktionspläne (HAP) zum Schutz der Gesundheit veröffentlicht. Damit sollen gezielte Maßnahmen zum präventiven Gesundheitsschutz etabliert werden. HAP wurden seither in mehreren europäischen Staaten, wie zum Beispiel in Frankreich, Italien und der Schweiz etabliert. 2017 wurden in Deutschland die Bund/Länder-Handlungsempfehlungen zur Erstellung von HAP veröffentlicht. Erste HAP auf kommunaler Ebene sind bereits erarbeitet worden.

Gesundheitliche Auswirkungen von Extremwetterereignissen – Risikokaskaden im anthropogenen Klimawandel

Extremwetterereignisse stellen eine der greifbarsten Auswirkungen des anthropogenen Klimawandels dar: Neben den unmittelbaren gesundheitlichen Belastungen durch Extremwetterereignisse, wie Verletzungen, treten langfristige Folgen, wie psychische Belastungsstörungen, auf. Diese Belastungen betreffen in besonderem Maße die vulnerablen Gruppen (siehe Tabelle 2). Anhand von beschriebenen Risikokaskaden können Vorsorgemaßnahmen für die Anpassung an die Folgen des Klimawandels entwickelt werden, die sogar vor unterschiedlichen Risiken gleichzeitig schützen können. Neben planerischen Maßnahmen ist aber vor allem die Erhöhung der Selbstschutzzfähigkeit der Bevölkerung durch Wissen und die Stärkung sozialer Netzwerke anzustreben. Wichtig zu beachten ist, dass Extremwetterereignisse nur dann Katastrophen auslösen können, wenn sie auf eine vulnerable Bevölkerung und/oder eine vulnerable Infrastruktur treffen.

Auswirkungen des Klimawandels auf nicht übertragbare Erkrankungen durch veränderte UV-Strahlung

Es ist evident, dass UV-Strahlung schwerwiegende gesundheitliche Folgen hat. Die UV-bedingte Hautkrebsinzidenzen steigen seit Jahrzehnten an, wobei die individuelle UV-Belastung entscheidend ist. Änderungen atmosphärischer Faktoren, die durch den Klimawandel bedingt werden, beeinflussen die individuelle UV-Belastung. Das genaue Ausmaß des Einflusses lässt sich allerdings aufgrund von erheblichen Unsicherheiten gegenwärtig noch nicht belastbar vorhersagen.

„Gefühlte Temperatur“: Eine physiologisch relevante Bewertung von Hitzeperioden muss neben der Lufttemperatur auch den Wasserdampfgehalt der Luft (Schwüle), sowie die Wind- und Strahlungsverhältnisse berücksichtigen. Dafür wird z. B. die „Gefühlte Temperatur“ herangezogen, die das Temperaturempfinden eines „Standard-Menschen“ (Klima-Michel) beschreibt und die aktuellen thermischen Bedingungen in die Lufttemperatur einer Standardumgebung „übersetzt“. Für die „Gefühlte Temperatur“ existieren Belastungsklassen, die eine thermisch relevante Bewertung der aktuellen Bedingungen ermöglichen.

Auswirkungen des Klimawandels auf allergische Erkrankungen

Bei der Entstehung von allergischen Erkrankungen, insbesondere Inhalationsallergien, spielen Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Der Klimawandel hat daher einen Einfluss auf Auftreten, Häufigkeit und Schwere von Allergien. Ein klarer Handlungsbedarf wurde für die Bereiche Pollen- und Schimmelpilzsporenmonitoring, Allergie- und Sensibilisierungsmonitoring, Städteplanung unter allergologischen Gesichtspunkten und Veränderungen der Arbeitswelt definiert.

Klimaveränderungen haben durch Einfluss auf Flora und Fauna Auswirkungen auf das Vorkommen von Aeroallergenen. So können polysensibilisierte Pollenallergikerinnen und Pollenallergiker aufgrund von Veränderungen der Blühperiode von Pflanzen heute fast ganzjährig unter Allergiesymptomen leiden. Der frühere Beginn der Baumpollen- und die Verlängerung der Kräuterpollensaison in den Herbst hinein bedingen eine Verlängerung der Pollensaison und damit eine Verlängerung der Beschwerdeperiode für viele Personen mit Allergie. Da Polysensibilisierungen grundsätzlich ein höheres Risiko zur Entwicklung stärkerer Symptome und Asthma bronchiale haben, stellt die verlängerte Expositionszeit für diese Personengruppe ein besonderes Risiko dar.

Umweltfaktoren wie Luftschadstoffe und Klima beeinflussen die Allergenität von Pollen durch chemische Modifikationen und Aneinanderlagerung von Allergenen (Agglomeration), die zur Bildung neuer Allergene (Neoallergene) führen können. Zudem können Umweltschadstoffe durch Schädigung der Haut- und Schleimhautbarriere die Penetration von Allergenen in Haut und Schleimhäute fördern, das Immunsystem modulieren, Inflammation hervorrufen und dadurch die individuelle Empfindlichkeit zur Entwicklung von Allergien beeinflussen. Symptome allergischer Reaktionen werden durch freigesetzte Mediatoren ausgelöst. Die Stärke der Reaktion hängt von der Allergenkonzentration ab und damit einerseits von der Pollenkonzentration, andererseits von der Menge und der Struktur der aus Pollen freigesetzten Allergene, die wiederum auch von klimatischen Bedingungen abhängen. Deutlich wird dies bei einem Phänomen, das als Gewitterasthma Bedeutung erlangt hat. Menschen mit Heuschnupfen können in solchen außergewöhnlichen Situationen schwere Asthmaanfälle erleiden, die vorher nicht bestanden.

Unwetter und Starkregen führen zu Überschwemmungen; feuchte Wohnungen sind prädestiniert für Schimmelpilz- und Bakterienwachstum. Gefährdet sind nicht nur Menschen, die feuchte Wohnungen/Häuser bewohnen, sondern auch Personen, die mit Sanierung und Abriss beschäftigt sind. Die Klimaveränderungen bedingen zudem Veränderungen in Flora, Fauna und Funga. Zunehmende Temperaturen begünstigen das Wachstum von Pflanzen und Pilzen sowie die Verbreitung von Tieren, darunter auch Schädlingen, die ansonsten in wärmeren Regionen beheimatet sind. Bestandteile von Insekten werden insbesondere in warmen Klimaregionen als relevante Aeroallergene angesehen. Derzeit stellt die Allergen-Immuntherapie immer noch die einzige Behandlungsmöglichkeit dar, die darauf zielt, bei Patientinnen und Patienten individuell Toleranz gegen Allergene zu induzieren. Dabei müssen Allergenextrakte dem jeweiligen Sensibilisierungsprofil gegebenenfalls angepasst werden. Da Klimaveränderungen dazu führen können, dass Pflanzen neue Allergene exprimieren oder sich die quantitative Zusammensetzung der Allergene ändert, muss zukünftig sichergestellt werden, dass in den Allergenpräparaten die relevanten Allergene in adäquater Konzentration enthalten sind.

Gewitterasthma, auch Thunderstorm Asthma genannt, ist ein sehr seltenes Phänomen, das durch schwere Asthmaanfälle oder starke Symptome einer allergischen Rhinitis wie Juck- und Niesreiz sowie Anschwellen der Nasenschleimhaut gekennzeichnet ist. Die Symptome treten etwa 20 bis 30 Minuten nach Beginn eines Gewitters auf. Vermutet wird, dass ein starkes Gewitter, das zu einem Zeitpunkt stattfindet, an dem viele Allergene – beispielsweise aus Pollen oder Pilzsporen – in der Luft sind, diese vermehrt aufwirbelt. Aufgrund der elektrostatischen Aufladung und der Luftfeuchtigkeit während des Gewitters quellen diese Allergene osmotisch auf und platzen. Dadurch entstehen kleinere lungengängigere Allergenteilchen, die in besonders tiefe Bereiche der Bronchien vordringen und dadurch bei Menschen mit Heuschnupfen Asthmasymptome verstärken oder auch erstmalig auslösen können. Eine andere Vermutung ist, dass die Pollen durch das Gewitter leicht geöffnet werden und in diesem Zustand auf den Schleimhäuten schneller als geschlossene Pollen ihre Allergene freisetzen können. Bei einem Gewitter werden neben den bereits in der Luft befindlichen kleinen Allergenen auch größere Partikel aus Erdmaterial, Bakterien oder Schimmelsporen aufgewirbelt und in die Umgebungsluft geschleudert, sodass sie entsprechend beim Einatmen in die Atemwege gelangen können. Weitere Informationen dazu: <https://www.allergieinformationsdienst.de/aktuelles/schwerpunktthemen/gewitterasthma>.

Auswirkungen des Klimawandels auf nicht übertragbare Erkrankungen durch erhöhte Luftschadstoffbelastungen

Schlechte Luftqualität erhöht das Risiko für viele Erkrankungen. Durch den Klimawandel kommt es unter anderem zu einer Zunahme von Perioden extremer Hitze mit gleichzeitig erhöhten Konzentrationen von Luftschadstoffen. Die Wechselwirkungen zwischen Lufttemperaturen und Luftschadstoffen sowie ihre kombinierten Auswirkungen auf den Menschen sind noch nicht ausreichend erforscht. Zum Schutz der Gesundheit sind Grenz-, Ziel- und Richtwerte von besonderer Bedeutung.

Aktuelle Studien gehen trotz der Bemühungen zur Luftreinhaltung davon aus, dass die gesundheitlichen Risiken durch Luftverschmutzung künftig weiter zunehmen werden, vor allem in Ballungsräumen und Innenstädten. Grund dafür ist ein nach wie vor hoher bzw. steigender Energieverbrauch durch Prozesse der fossilen Verbrennung. Darüber hinaus kann die Klimaerwärmung die Emissionen von Luftschadstoffen und ihren Vorläuferstoffen zusätzlich indirekt verändern. Neben der Steigerung des Ozonbildungspotenzials kann zunehmende Trockenheit die Feinstaubbelastung erhöhen, zum Beispiel wenn sie Waldbrände befördert oder durch die Deflation ausgetrockneter Böden. In Bezug auf gesundheitliche Auswirkungen von Luftschadstoffen sind ferner die Interaktionen mit der Lufttemperatur zu beachten, da unter dem fortschreitenden Klimawandel zunehmend mit Hitzeereignissen gerechnet werden muss. Auch die Wirkung weiterer Multi-Expositionen, wie Luftschadstoff- und thermische Belastung in Kombination mit Pollen- und UV-Belastung ist bisher kaum erforscht.

Die wesentlichen gesundheitsrelevanten Luftschadstoffe in der Außenluft in Deutschland werden in partikuläre und gasförmige Luftschadstoffe eingeteilt. Eine wichtige Quelle für partikuläre Luftschadstoffe ist der Kfz-Verkehr. Neben den sogenannten Auspuffemissionen gibt es zudem noch das Aufwirbeln von Staub, Verschleiß von Bremsen und Reifen sowie Abrieb von Straßenoberflächen. Daneben stellen auch Schornsteine von Industrieanlagen und Kraftwerken, Heizanlagen in Haushalten sowie die Landwirtschaft wichtige Quellen dar. Natürliche Quellen für Partikel sind Emissionen aus Vulkanen und Meeren, Wald- und Buschfeuer sowie bestimmte biogene Aerosole, wie zum Beispiel Viren. Zu den gasförmigen Luftschadstoffen gehören vor allem Ozon, Stickstoffdioxid, Kohlenmonoxid und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (siehe Hinweis am Seitenrand).

In Tabelle 3 sind mögliche Mechanismen, die den beobachteten Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und Erkrankungen erklären, dargestellt.

Scoping Review zu Klimawandel und psychischer Gesundheit in Deutschland – direkte und indirekte Auswirkungen, vulnerable Gruppen, Resilienz-faktoren

Um den Kenntnisstand zu den Auswirkungen des Klimawandels auf die psychische Gesundheit in Deutschland zu erfassen, wurde ein Scoping Review für die Schwerpunktthemen Extremwetterereignisse, Temperaturerhöhung, innerpsychische Verarbeitung, soziologische Aspekte und Resilienzfaktoren durchgeführt. Dabei zeigten sich Hinweise auf eine Häufung an psychischen Störungen nach Extremwetterereignissen, zudem ein Anstieg des Suizidrisikos und von aggressivem Verhalten bei höheren Temperaturen.

O₃, bodennahes Ozon, wird nicht durch eine Schadstoffquelle freigesetzt, sondern entsteht im Wesentlichen als Folgeprodukt komplexer Umwandlungsprozesse. An diesen Mechanismen sind hauptsächlich flüchtige organische Verbindungen und Stickoxide beteiligt; die Sonneneinstrahlung liefert die Energie für die Bildung von bodennahem Ozon. Daher wird vor allem im Sommer und in anthropogen belasteten Luftmassen besonders viel Ozon erzeugt.

Stickstoffdioxid (NO₂) ist ein Spurengas in der Atmosphäre und entsteht als Nebenprodukt bei natürlichen und anthropogenen Verbrennungsprozessen. Die Hauptquellen in der Außenluft sind Verbrennungsmotoren und Feuerungsanlagen (für Kohle, Öl, Gas, Holz, Abfälle). Neben der Rolle als Vorläufersubstanz für Ozon ist NO₂ in der Atmosphäre auch an der Bildung von Feinstaubpartikeln beteiligt.

Kohlenmonoxid (CO) entsteht bei der unvollständigen Verbrennung von Brenn- und Treibstoffen, wenn bei Verbrennungsprozessen zu wenig Sauerstoff zur Verfügung steht. Der Straßenverkehr und Feuerungsanlagen sind daher die Hauptquellen, aber auch im Tabakrauch ist Kohlenmonoxid in signifikanten Mengen vorhanden.

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sind Substanzen, die durch unvollständige Verbrennungsprozesse von organischen Materialien (z. B. Holz, Kohle oder Öl) oder in Lebensmitteln (z. B. beim Grillen oder Braten) entstehen. Hauptquellen sind industrielle Prozesse der Mineralölverarbeitung, der Kohlechemie, der Metallverarbeitung, oder der Energieerzeugung.

Tabelle 3: Mögliche Mechanismen, die den beobachteten Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und Erkrankungen erklären (Quelle (1))

Primäre Pfade → → →	Ablaufende Mechanismen → → →	Mögliche Folgen
Inhalierter Partikel rufen persistierenden oxidativen Stress und Abwehrprozesse in Form von schwachen chronischen Entzündungsreaktionen hervor	Freisetzung von Botenstoffen im Lungengewebe, die zu einer systemischen Entzündungsreaktion führt (unter Einbezug der angeborenen und erworbenen Immunabwehr)	Störung der Endothelfunktion; Bildung von Thromben; Fortschreiten von atherosklerotischen Läsionen; eingeschränkte Lungenfunktion; Verschlimmerung von Asthma und COPD; DNA-Schäden; Förderung von Karzinogenese und Metastasierung
Lungengängige Partikel oder sekundäre Mediatoren stimulieren Reflex-Rezeptoren auf der Oberfläche der Lungenbläschen	Ungleichgewicht des vegetativen Nervensystems und somit Beeinflussung der autonomen Kontrolle des Herzens durch Begünstigung des sympathischen Tonus über afferente Nervenbahnen; Oxidation; Alteration von zentralen Signalwegen der Zelldifferenzierung und des Wachstums; mitochondriale Dysfunktion	Einfluss auf die Herzleistung; Herzrhythmusstörungen; Bronchokonstriktion; Schädigungen der Atemwegsschleimhaut; Einschränkung des Selbstreinigungsmechanismus der Bronchien
Direkte Translokation: UFP oder Partikelkomponenten durchdringen die Lungenbläschen und gelangen in den Blutstrom	Direkter Einfluss auf Organe oder Blutbestandteile	Beeinflussung der Viskosität des Blutes; Lokale Entzündungsreaktionen: erhöhte Entzündungswerte und verstärkte Gerinnungsneigung im Blut; Zentrales Nervensystem: Auswirkungen auf den Stoffwechsel und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde Achsenaktivierung

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease), DNA = Desoxyribonukleinsäure, UFP = ultrafeine Partikel

Quelle: Eigene Darstellung nach Schulz et al. [23]

Es besteht aber der dringende Bedarf an zusätzlicher Forschung zu diesem Thema mit einem Fokus auf vulnerable Gruppen und Möglichkeiten der Prävention und Anpassung, weil die Auswirkungen des Klimawandels auf die psychische Gesundheit vielfältig sind und in ihrer Ausprägung abhängig von individuellen und gesellschaftlichen Faktoren sind.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Hans Harjung, Griesheim
h.harjung@gmx.de

50 JAHRE

Arzneiverordnung in der Praxis



50 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis

Grußwort von Dr. med. (I) Klaus Reinhardt, Präsident der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetages

Sehr geehrte Damen und Herren,

Ärztinnen und Ärzte setzen sich als Ausdruck ihres beruflichen Ethos vielfältig für eine hohe Versorgungsqualität im Gesundheitswesen und für den Patientenschutz ein. Das medizinethische Prinzip „*primum nil nocere*“ – zuerst keinen Schaden zufügen – gehört zum Kern des ärztlichen Selbstverständnisses. Es gilt für alle Bereiche der Medizin und insbesondere in der Arzneimitteltherapie.

Ein wichtiges Instrument, um in Deutschland unabhängig und objektiv über Arzneimittel und deren rationale Verordnung zu informieren, stellt seit 50 Jahren die Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis“, kurz „AVP“, dar. Diese unabhängige und wissenschaftlich ausgerichtete Information erschien zunächst als Beilage zum Deutschen Ärzteblatt und war dann bis 2014 als



© Foto: Die Hoffotografen

eigenständige Zeitschrift in gedruckter Form im Abonnement beziehbar. Seit 2015 steht AVP allen Ärztinnen und Ärzten, Apothekerinnen und Apothekern sowie Medizin- und Pharmaziestudierenden online kostenlos zur Verfügung. Durch die Entscheidung für ein Online-Format des mittlerweile von der Bundesärztekammer herausgegebenen, wichtigsten Publikationsorgans der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) können Entwicklungen der Medizin noch schneller aufbereitet und der Leserschaft auch kurzfristig zur Verfügung gestellt werden. Besondere Schwerpunkte bilden kritische Übersichten über den therapeutischen Stellenwert von Arzneimitteln, Belange der Arzneimittelsicherheit im Sinne unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) und Preisvergleiche für ausgewählte Wirkstoffe.

Seit einem halben Jahrhundert bietet AVP eine vielfältige, informative und praxisnahe Informationsmöglichkeit, die Ärztinnen und Ärzten als Leitfaden für die Arzneimitteltherapie dienen soll. Damit leistet die ärztliche Selbstverwaltung einen wichtigen Beitrag für die Sicherstellung und Weiterentwicklung einer hohen Qualität der Versorgung mit Arzneimitteln in Deutschland. Diese Erfolgsgeschichte von AVP wäre nicht denkbar ohne das große ehrenamtliche Engagement insbesondere der Mitglieder des Redaktionskollegiums sowie der Autorinnen und Autoren. Dabei ist die Expertise der in AVP publizierenden ordentlichen und außerordentlichen Mitglieder der AkdÄ Garant dafür, dass die Nähe zum klinischen Alltag gewahrt, schnell auf aktuelle Veränderungen reagiert und auf neue Entwicklungen eingegangen werden kann. Auch im Namen des Vorstandes der Bundesärztekammer gratuliere ich allen Beteiligten zu diesem Erfolg und wünsche weiterhin viel Freude bei der Erstellung und Weiterentwicklung dieser über die Ärzteschaft hinaus wichtigen Information zur Arzneimitteltherapie.

50 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis

Grußwort von Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der AkdÄ

Seit 50 Jahren bietet Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) klare und zuverlässige Arzneimittelinformationen für die Ärzteschaft. Das Wichtigste, um dies erfolgreich machen zu können, ist nicht allein die klinische Expertise der Autorinnen und Autoren, sondern der Grundgedanke der AkdÄ: Freiheit von Interessenkonflikten, Unabhängigkeit und Transparenz. So entstehen die einzelnen Beiträge ausschließlich auf Grundlage der besten verfügbaren Daten, um Ärztinnen und Ärzte bei rationalen und evidenzbasierten Therapieentscheidungen zu unterstützen.

Die Ärzteschaft unabhängig von den Interessen pharmazeutischer Unternehmer über Arzneimittel zu informieren – dieser Grundgedanke bei der Gründung der AkdÄ, besteht auch heute, über 100 Jahre später, unverändert fort. Die Mitglieder der AkdÄ sind deswegen verpflichtet, kommerzielle Beziehungen, insbesondere zu pharmazeutischen Unternehmern, Herstellern von Medizinprodukten oder industriellen Interessenverbänden, offenzulegen. Für diese Offenlegung und für den Umgang mit deklarierten Interessenkonflikten wurden transparente Regeln aufgestellt, die auch für externe Autorinnen und Autoren von Artikeln in AVP gelten. Zudem beteiligt sich die AkdÄ seit Jahrzehnten an der Diskussion zu Unabhängigkeit und Transparenz im Gesundheitswesen, z. B. durch Stellungnahmen, Vorträge und Publikationen.

AVP und andere unabhängige deutschsprachige Arzneimittelbulletins – Der Arzneimittelbrief, arznei-telegramm® und Pharma-Brief – entstanden als Gegenpol zu einem exzessiven Pharmamarketing und überbordender Arzneimittelwerbung, die Arztpraxen und Krankenhausstationen überfluteten. Auch heute, 50 Jahre später, gilt es, möglichen Beeinflussungen durch evidenzbasierte und unabhängige Informationen entgegenzutreten. Zudem sehen wir einer schnellen Fortentwicklung der Medien und der technischen Möglichkeiten entgegen, die eine breitere und subtilere Beeinflussung ermöglichen.

Daher sind unabhängige medizinische Zeitschriften heute mehr denn je in der Pflicht, ihre evidenzbasierten Informationen zu Arzneimitteln für Ärztinnen und Ärzte bereitzustellen, als Korrektiv der Pharmawerbung, als Hilfestellung bei Therapieentscheidungen und auch als Unterstützung für einen grundsätzlichen Sinneswandel zu industrieunabhängiger Information im Bereich der Pharmakotherapie.

Bei AVP gebührt hierfür ein großer Dank dem Redaktionskollegium und den Mitarbeitenden im Dezernat 6 der Bundesärztekammer, die mit ihrer Expertise, ihrem Engagement und ihrer Tatkraft, aber auch mit viel Herzblut, die AVP-Hefte gestalten und herausbringen. Durch dieses erfolgreiche Zusammenwirken von Ehren- und Hauptamt ist AVP seit einem halben Jahrhundert ein wichtiger Orientierungspunkt in der unabhängigen Information zu Nutzen und Sicherheit von Arzneimitteln.

Herzlichen Dank im Namen des Vorstandes der AkdÄ und auf die nächsten 50 Jahre!



50 Jahre Arzneiverordnung, 50 Jahre unabhängige Arzneimittelinformation

Liebe Leserinnen und Leser, liebe Kolleginnen und Kollegen,

Ihnen ist sicherlich aufgefallen, dass in diesem Heft die Rubrik „In eigener Sache“ ungewöhnlich umfangreich ausfällt. Das hat einen guten Grund: AVP feiert sein 50-jähriges Bestehen. Für ein unabhängiges Arzneimittelbulletin sind 50 Jahre eine Errungenschaft: Denn das sind 50 Jahre kritische Auseinandersetzung mit Arzneimittelwerbung, teilweise verzerrten Informationen, angeblichen Expertenmeinungen und praktischen Mitbringsel der Pharmareferenten wie Kulis, Haftnotizen und Gummibärchen. Dabei sind die Ressourcen, insbesondere die finanziellen, ungleich verteilt. Der pharmazeutischen Industrie stehen immense Mittel zur Verfügung, in Marketing und Werbung wird häufig mehr „investiert“ als in Forschung und Entwicklung (1, 2)! Daher sind wir sehr stolz, Ihnen so lange und trotz aller Widrigkeiten unabhängige, evidenzbasierte Informationen zu Arzneimitteln zur Verfügung stellen zu können. Wesentliche Basis dieses Erfolgs sind die Mitglieder der AkdÄ, die mit ihrer Expertise und ihrem ehrenamtlichen Engagement AVP seit einem halben Jahrhundert unterstützen. Aus den Themen der AkdÄ – Therapieempfehlungen und Leitfäden, Bewertung von neuen Arzneimitteln, die frühe Nutzenbewertung nach AM-NOG, Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Meldung von Nebenwirkungen und Medikationsfehlern und der Aktionsplan AMTS und noch viele weitere – bezieht AVP Ideen für Beiträge und leitet den Bedarf unabhängiger Information der Ärzteschaft ab.

Damit dieses ehrenamtliche Engagement auch effizient eingesetzt werden kann, wird AVP koordiniert vom Redaktionskollegium aus Mitgliedern der AkdÄ: Dr. med. Michael Zieschang, Prof. Dr. med. Michael Freitag, Dr. med. Hans Harjung, Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer und Dr. med. Ulrich Rosien. In einem regelmäßigen Jour-fixe beratschlagen sie über Themen und Autoren, fragen Artikel an und erinnern Autorinnen und Autoren. Auch verfassen sie selbst viele Beiträge. Ihnen allen gebührt angesichts des Jubiläums von AVP großer Dank, dass AVP relevante und interessante Themen aufgreift und diese unabhängig und evidenzbasiert darstellt. Sie sind es auch die, die in den Editorials klare Worte gegen Pseudoinnovationen und vermeintliche „Gamechanger“ sprechen. Für dieses besondere Heft standen sie Rede und Antwort und gaben auch Persönliches frei (ab Seite 80).

Einen großen Beitrag leisten auch die hauptamtlich tätigen Kolleginnen und Kollegen, die – früher in der Geschäftsstelle der AkdÄ und heute im Dezernat 6 der Bundesärztekammer (BÄK) – das Redaktionskollegium tatkräftig unterstützen und die Umsetzung von AVP ermöglichen: Dazu gehören unter anderem die redaktionelle Aufbereitung der Beiträge, die Pflege der Literatur, das Layout, die Prüfung der Interessenkonflikte der Au-

Dicheva-Radev, S.

Literatur

- 1 Bis zu eine Milliarde Euro jährlich für Anwendungsbeobachtungen? *arznei-telegramm* 2006; 37:93–4.
- 2 Hersteller investieren doppelt soviel Geld in Werbung wie in Forschung. *arznei-telegramm* 2008; 39:23.

Gründung der Arzneimittelkommission der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin mit fünf Mitgliedern

1911

Beginn der Sammlung von Inseraten und Werbeschriften von pharmazeutischen Firmen

1911



torinnen und Autoren, die Kommunikation mit Leserinnen und Lesern... und noch zig weitere „Kleinigkeiten“, die bei der Heftvorbereitung und -realisierung anfallen. Und nicht zuletzt schreiben diese Kolleginnen und Kollegen auch viele interessante Beiträge für AVP. Für all das: Danke!

In diesem Jubiläumsheft richten wir einen besonderen Fokus auf die Errungenschaften und Herausforderungen der letzten 50 Jahre. Einen chronologischen Überblick gibt die „Zeitachse“, die hier ab Seite 66 auf ausgewählte Meilensteine hinweist. Zudem berichten die Kolleginnen und Kollegen des Dezernats 6 (Abbildung 1) aus den einzelnen Aufgabebereichen und nehmen Sie mit in die „Welt der AkdÄ“.



Abbildung 1:
Für die AkdÄ tätige Kolleginnen und Kollegen
des Dezernats 6 der BÄK bei einem Meeting
in Berlin 2024

Warum machen wir das? Bei einem Kongress für Arzneimittelinformation vor einigen Jahren wurde die These aufgestellt, dass Informationen heute den Stellenwert von Öl in den 1970er Jahre erreicht haben: Wer die Kontrolle darüber hat, hat die Macht. Wir sind alle – in einem Ausmaß wie noch nie – einer schnelllebigen Informationsflut ausgesetzt. Insbesondere im Bereich der Arzneimitteltherapie ist es eine Informationsüberflutung gepaart mit breiten und subtilen Marketingstrategien. Immer häufiger werden wir mit den Produkten sogenannter „Evergreening-Strategien“ der pharmazeutischen Industrie konfrontiert: Scheininnovationen durch geringfügige Änderungen nicht mehr patentgeschützter Arzneimittel; Indikationserweiterungen für immer kleinere Subpopulationen mit fragwürdigem Nutzen; neuartige Arzneimittel, die als besonders sicher beworben werden, weil seltene und sehr seltene Nebenwirkungen in relativ kleinen Zulassungsstudien nicht auftreten (können).

Erstveröffentlichung der Arzneimittellisten der Kommission als Beilage zum Ärztlichen Vereinsblatt für Deutschland: Kategorisierung beworbener Arzneimittel in „positiv“, „negativ“ und „zweifelhaft“



1912

Bildung einer Unterkommission mit dem Auftrag, ein Arzneiverordnungsbuch für den Arzt zu schaffen

1923

Hier den Überblick zu behalten, ist – gerade angesichts insgesamt wachsender Anforderungen im ärztlichen Alltag – fast unmöglich. Wir sind alle auf verlässliche Informationspartner angewiesen. Es ist daher essenziell, eine Information richtig einordnen zu können: Ist sie wahr, unverzerrt und vollumfänglich? Das geht nur, wenn bekannt ist, wer – mit welcher *Fachexpertise* und mit welchen *potenziellen Interessenkonflikten* – diese Information auf welcher *Datenbasis* und mit welchem *Ziel* erstellt/vermittelt/verbreitet hat. Für Ärztinnen und Ärzte – aber auch für Mitglieder anderer Gesundheitsberufe – sind diese Informationen essenziell, weil von ihrem Handeln Gesundheit oder gar Menschenleben abhängen.

Ist AVP ein zuverlässiger Informationspartner? Ja! Weil die AkdÄ, die als wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer seit nun 50 Jahren für AVP verantwortlich zeichnet, für unabhängige und transparente Information über rationale Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit eintritt. Mit ihren Informationsprodukten – AVP, Leitfäden, Stellungnahmen und Newsletter – bietet sie evidenzbasierte pharmakotherapeutische Orientierung.

Wie ist AVP entstanden? Nachdem Ende des 19. Jahrhunderts die patientenindividuelle Arzneimittelherstellung durch die großtechnische Herstellung auf Vorrat durch die Arzneimittelindustrie abgelöst wurde, kam es schnell zur Neuentwicklung hochwirksamer Substanzen sowie zu einem exponentiellen Zuwachs der Arzneimittelwerbung. Dabei wurden die Risiken durch lückenhafte, verschleiende oder falsche Informationen über Wirksamkeit und über unter Umständen gravierende Nebenwirkungen im Interesse der Verkaufsförderung vernachlässigt (3). Die daraus resultierenden Gefahren bei der Arzneimittelbehandlung führten zur Gründung der Arzneimittelkommission der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin durch den Göttinger Pharmakologen Prof. Dr. med. Wolfgang Heubner und den Internisten Prof. Dr. med. Adolf Schmidt aus Halle (Saale) im Jahr 1911. Das Ziel war, eine unabhängige ärztliche Institution zur Bewertung von Arzneimitteln zu schaffen. Ab 1925 gab die Kommission das Buch „Arzneiverordnungen“ heraus, mit dem Ärztinnen und Ärzten zum ersten Mal ein von unabhängigen Sachverständigen verfasstes Nachschlagewerk zur Information und Beratung bezüglich einer rationalen Arzneimitteltherapie zur Verfügung stand. Das Buch erschien alle zwei bis drei Jahre und umfasste eine Auswahl von Arzneimitteln, Verordnungen und Fertigfabrikaten, die in der ärztlichen Praxis als nützlich und bei sachgemäßer Dosierung und Anwendung als unschädlich erprobt waren und die nach Ansicht der Herausgeber für die Zwecke der Krankenbehandlung ausreichten (Abbildung 2). Das Buch war sehr beliebt und wurde von der pharmazeutischen Industrie stark kritisiert, wenn die eigenen Arzneimittel nicht aufgenommen wurden. Im Jahr 2009 erschien die vorerst letzte, 22. Ausgabe von „Arzneiverordnungen“.

Die einzelnen Aufgaben und Tätigkeiten der AkdÄ sind im [Tätigkeitsbericht der BÄK](#) aufgeführt.

3 Schröder JM, Düppenbecker H, Müller-Oerlinghausen B, Scheler F. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: von den Anfängen bis zur Gegenwart. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003.

Veröffentlichung der ersten Auflage von „Arzneiverordnungen der Deutschen Arzneimittelkommission“, die in Zusammenarbeit mit den Krankenkassen erstellt wurde



1925

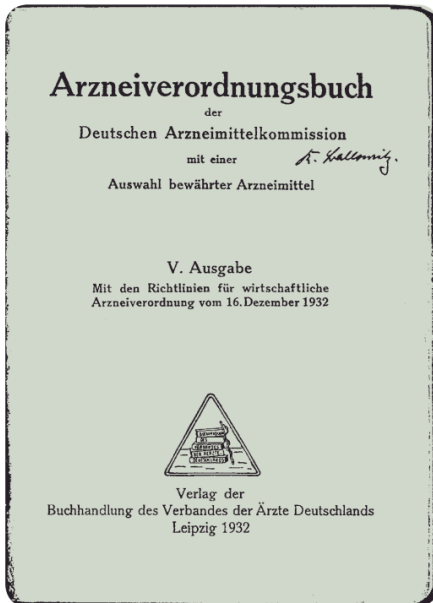


Abbildung 2:
Arzneiverordnungsbuch (1932) (Quelle: (3))

Um die Ärzteschaft zwischen den jeweiligen Neuerscheinungen des Buches „Arzneiverordnungen“ mit wichtigen aktuellen Arzneimittelinformationen zu versorgen, wurde im Jahr 1974 vom damaligen Geschäftsführer der AkdÄ, Dr. med. K. H. Kimbel, ein ergänzendes Format entwickelt. „Um das Interesse der praktizierenden Kollegen an einer rationellen Therapie immer wieder anzuregen und ihnen die Übersicht über das große und schnell wechselnde Angebot an Arzneispezialitäten zu erleichtern, wird außerdem ein einfaches Mitteilungsblatt versandt werden: *Arzneiverordnung in der Praxis*.“ heißt es in der allerersten Ausgabe, die die Geburtsstunde von „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)“ einläutete (4) (Abbildung 3). Diese erste Ausgabe bestand aus vier Seiten im DIN A5-Format. Sie wurde zunächst probeweise vierteljährlich an die zugelassenen Kassenärztinnen und -ärzte verteilt. Das erklärte Ziel war, anhand von Kurzbeiträgen zu aktuellen therapeutischen Problemen der Ärzteschaft eine „prägnante und wissenschaftlich korrekte Orientierungshilfe“ anzubieten. Vorgesehen waren auch Übersichtstabellen zur besseren Markttransparenz sowie Berichte über wichtige Literatur und über den Stand der Gesetzgebung auf dem Sektor der Arzneiverordnung und -sicherheit.

Ab 1979 wurde AVP im neuen Layout gedruckt und umfasste nun 8–12 Seiten. Im Jahr 1981 erreichte sie 60.000 Kassenärztinnen und -ärzte; über Verteilerpatenschaften gelangte das Heft auch in die Hände von Klinikassistenten und Medizinstudierenden. In den 90er Jahren wurde AVP regelmäßig dem Deutschen Ärzteblatt beigelegt; wohlwissend, dass es leider manchmal mit den vielen bunten Werbeprospekten, die beilagen, ungelesen in den Papierkorb befördert wurde.

4 Aschenbrenner R. Editorial. Arzneiverordnung in der Praxis 1974; 1:1.

Veröffentlichung der fünften Auflage von „Arzneiverordnungen“ unter dem Titel Arzneiverordnungsbuch der Deutschen Arzneimittelkommission – mit einer Auswahl bewährter Arzneimittel“ mit etwa 1270 Präparaten

1932





© AkdÄ

Abbildung 3: Die erste AVP-Ausgabe (1974) (Quelle: AkdÄ-Archiv)

Ab 1997 konnte AVP in einem modernen Layout mit 20 bis 24 DIN A4-Seiten („grüne Hefte“) im Abonnement bezogen werden. Seit 2014 erscheint AVP in der bekannten blauen Aufmachung ausschließlich online und steht allen Interessierten kostenfrei auf der Website der AkdÄ zur Verfügung. Richtete sich AVP anfangs vor allem an niedergelassene Hausärztinnen und -ärzte, bietet das heute von der Bundesärztekammer herausgegebene Online-Bulletin eine breite Palette an Arzneimittelinformationen mit unter anderem sektorenverbindenden und interdisziplinären Themen.

Im Jahr 2005 wurde AVP als Vollmitglied der [International Society of Drug Bulletins](#) (ISDB) aufgenommen, ein weltweiter Zusammenschluss kritischer und unabhängiger Arzneimittelbulletins. Neben AVP sind auch weitere deutsche Arzneimittelbulletins ISDB-Mitglieder: „Der Arzneimittelbrief (AMB)“, der seit 1967 monatlich erscheint; „arznei-telegamm®“ (früher UAAB-Flugblätter, seit 1969) sowie „Pharma-Brief“ (seit 1981). Dass alle deutschen ISDB-Journals die gleiche Zielsetzung haben, zeigt sich an der gemeinsamen Herausgabe der Zeitschrift [„Gute Pillen – Schlechte Pillen“](#), die Menschen ohne medizinische Vorkenntnisse unabhängige, verständliche und evidenzbasierte Informationen zu Themen rund um Gesundheit und Krankheiten bietet.

„Arzneiverordnung in der Praxis“ hat sich in den letzten 50 Jahren von der bescheidenen Vierseitenbeilage zu einem modernen, online verfügbaren Arzneimittelbulletin entwickelt.

International Society of Drug Bulletin (ISDB) ist ein weltweites Netzwerk von Bulletins und Fachzeitschriften zum Thema Arzneimittel und Pharmakotherapie, die finanziell und redaktionell unabhängig von der pharmazeutischen Industrie und anderen interessengeleiteten Organisationen sind. Erklärte Ziele von ISDB sind die Förderung unabhängiger Arzneimittelzeitschriften weltweit und die Zusammenarbeit unter diesen. Zudem setzt sich ISDB dafür ein, dass Zulassungsbehörden ihren Fokus auf das öffentliche Wohl ausrichten.

Außerkraftsetzung der Arzneiverordnungsbücher für die kassenärztliche Verordnung durch den Reichsarbeitsminister

Veröffentlichung der siebten Auflage der „Arzneiverordnungen“

1932

1938

AVP ist heute eines der beliebtesten Informationsprodukte der AkdÄ, das seit einem halben Jahrhundert für unabhängige, evidenzbasierte und transparente Arzneimittelinformation steht.

Für die nächsten 50 Jahren wünschen wir uns – genau wie die Kolleginnen und Kollegen vor 10 Jahren zum 40. Jubiläum von AVP – unverändert das nicht nachlassende Interesse unserer Leserinnen und Leser und ein anhaltendes Engagement unserer vielen ehrenamtlichen Autorinnen und Autoren (5).

4 Müller-Oerlinghausen B. 40 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis (AVP): Die Geschichte eines deutschen Arzneimittelbulletins. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2014; 41:2–3.

Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

1950

Geburtsstunde der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft als Ausschuss des Präsidiums des Deutschen Ärztetages

1952

Konstituierende Sitzung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Göttingen mit 33 Mitgliedern

„Rationale Medizin ist auf die Dauer die wirksamste und wirtschaftlichste“

Interview mit Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen

AVP: Lieber Herr Professor Müller-Oerlinghausen, Sie sind seit dem Jahr 1982 Mitglied der AkdÄ und waren von 1994 bis 2006 Vorsitzender der AkdÄ. Eine lange Zeit, in der Sie sicherlich viele „Aufs und Abs“ erlebt haben. Auf Ihrer [Webseite](#) beginnt das Kapitel zu AkdÄ mit folgendem Satz: „Im Konzert der großen und weiter zunehmenden Zahl von Akteuren in der heutigen gesundheitspolitischen Landschaft stellt die AkdÄ einen besonders konstanten und an Bedeutsamkeit stets noch zunehmenden Faktor dar,- ein von standespolitischen wie kommerziellen Interessen unabhängiger Wegweiser zur therapeutischen Vernunft.“ Stimmt das heute noch?

BMOe: Da kann ich nur sagen: Hoffentlich stimmt das noch! Ich glaube, dass die Freiheit von kommerziellen Interessen unter den Mitgliedern der AkdÄ sich in den letzten 20 Jahren wesentlich verbessert und verstärkt hat. Das ist auch insbesondere der Arbeit von Herrn Prof. Ludwig zu verdanken. Der Beginn war in dieser Beziehung sehr schwierig, insbesondere war es schwer, Verständnis dafür zu gewinnen, dass eine Transparenz von Interessenkonflikten nötig ist. Ich glaube, dass wir – die AkdÄ – nach wie vor Wege zur „therapeutischen Vernunft“ aufzeigen, unabhängig von pharmazeutischen oder kassenärztlichen Interessen. Das tun wir nach wie vor! Es funktioniert, weil wir lange Zeit auch ausreichend distanziert von standespolitischen Interessen gewesen sind. Ich kann nur hoffen – denn ich bin kein Hellseher – dass das in Zukunft so bleiben wird.

AVP: Was waren die größten Herausforderungen, mit denen Sie in der Zeit als Vorsitzender konfrontiert wurden?

BMOe: Herausforderungen waren ständig da – von Anfang an! Meine Zeit als Vorsitzender begann in einer chaotischen Situation. Nachdem durch innere Zwistigkeiten und Intrigen die AkdÄ in den frühen 90er Jahren fast gänzlich auseinanderbrach, und manche berufspolitischen Stimmen die Abschaffung der Kommission empfahlen, wurde ich vom seinerzeitigen BÄK-Präsidenten Prof. Dr. med. Karsten Vilmar gebeten, einen neuen Vorstand zu bilden und die Kommission in eine geordnete Zukunft zu führen. Der vormalige nur kurz überdauernde Vorstand hatte sich gegen die BÄK aufgelehnt, das konnte nicht gut gehen. Aber Sie müssen sich vorstellen, das war zu einer Zeit, in der es enorme Herausforderungen und Schwierigkeiten für eine ärztliche Organisation gab: Gestaltung der Preisvergleichsliste

Steckbrief



© Foto: Jörg Schreiber

Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen (geb. 1936) ist Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie sowie Facharzt für Klinische Pharmakologie. Er ist seit 1982 ordentliches Mitglied der AkdÄ und war 1982–2006 Mitglied des Vorstandes der AkdÄ und seit 1994 Vorsitzender der AkdÄ. 2011 wurde er zum Ehrenmitglied der AkdÄ ernannt. Er ist Träger der Ernst-von-Bergmann-Plakette (2006) und der Paracelsus-Medaille der deutschen Ärzteschaft (2007).

Lebenslauf

Veröffentlichung der neunten Auflage von „Arzneiverordnungen, Ratschläge für Ärzte“



1952

und der Festbetragsregelungen. Einige ehrbare Vorstandsmitglieder wie Prof. Dr. med. Henschler, sind deswegen schon ganz früh aus dem Vorstand ausgetreten, später auch Prof. Dölle und Prof. Rummel, auch sie hoch angesehene Kollegen, die diese vom damaligen Geschäftsführer Dr. Kimbel eingebrachten politischen Aufgaben nicht mittragen konnten.

AVP: Die Genannten haben das nicht mitgetragen, dass sich die AkdÄ mit diesen Themen beschäftigt, weil die Aufgaben einen sozialrechtlichen Hintergrund hatten und die AkdÄ von der Wissenschaftlichkeit abgrenzten?

BMOe: Ja! Es gab einfach viele Kollegen, die gesagt haben, das ist nicht die Aufgabe der AkdÄ. Es gab darüber hinaus eine wesentliche Herausforderung über Jahre: Das waren die ständigen Auseinandersetzungen mit der KBV [Kassenärztlichen Bundesvereinigung], die andere Vorstellungen bezüglich der Arzneimittelinformation der AkdÄ hatte. Sie wollte ihre eigenen Informationsprodukte herausstellen, bei denen es hauptsächlich um finanziell rationelle Arzneitherapie ging und davon haben wir uns eben abgegrenzt und unterschieden. Das war schon eine sehr schwierige Lage und ich hätte es ohne die organisatorischen Fähigkeiten von Herrn Dr. med. Karl-Heinz Munter, der 1991 Geschäftsführer der AkdÄ wurde, nicht geschafft damit zurechtzukommen. Es war wesentlich Herrn Munters Verdienst, dass es ab da wieder bergauf ging! Er hatte davor in der pharmazeutischen Industrie gearbeitet und brachte dringend benötigte moderne Managementkenntnisse mit ein. So kam auch erstmals moderne EDV in die sehr traditionelle Geschäftsstelle der AkdÄ in Köln. Unter seiner Leitung wurde auch eine moderne Datenbank aufgebaut, damit das „Erbsenzählen“ von Nebenwirkungen auf Papier modernisiert werden konnte. In der Geschäftsstelle in Köln, nach der Wende in Berlin, arbeiteten engagierte Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen und so konnten wir uns einer neuen Herausforderung widmen und die ersten deutschen Leitlinien entwickeln. Das gab es damals noch nicht. Wir sind also an die ärztliche Öffentlichkeit getreten mit unseren ersten „Therapieempfehlungen“. Wir haben sie bewusst nicht Leitlinien genannt, sondern Therapieempfehlungen. Trotzdem gab es massive Anfeindungen und Kritik aus der pharmazeutischen Industrie, aber auch immer wieder von Seiten der KBV. Auch hier bin ich dankbar, dass Prof. Dr. Dr. h.c. Karsten Vilmar, damals Vorsitzender und heute Ehrenpräsident der Bundesärztekammer, die Hand über die AkdÄ hielt und zu den Therapieempfehlungen öffentlich formulierte: „Das ist ein Korridor der ärztlichen Vernunft und danach sollten wir uns richten.“ Und auf einer Veranstaltung 1997: „Ich hoffe, dass es den ärztlichen Körperschaften gelingt, eine rationale Medizin zu fördern. Sie ist auf die Dauer die wirksamste und wirtschaftlichste“. Auf der Sitzung des Arbeitsausschusses „Arzneimittelrichtlinien“ des Bundesausschusses der Ärzte

Umbenennung der Arbeitsgemeinschaft der westdeutschen Ärztekammern zu „Bundesärztekammer – Arbeitsgemeinschaft der westdeutschen Ärztekammern“ & AkdÄ wird Fachausschuss der Bundesärztekammer (BÄK)

Stellungnahme der AkdÄ im Auftrag der BÄK zum Referentenentwurf eines Arzneimittelgesetzes

1955

1956

wurde 1996 festgestellt, dass die Herausgabe der Therapieempfehlungen eine eigenständige Aufgabe der AkdÄ ist und weder von den gesetzlichen Krankenkassen noch der KBV beeinflusst werden kann. Das hat uns Freiheit gegeben und wir haben schließlich 21 Therapieempfehlungen erarbeitet und publiziert. Das waren schon aufregende Jahre! Spontan fällt mir eine andere Herausforderung ein: 1998 kämpften wir mit den Vertretern der alternativen Heilmethoden, die im Arzneimittelgesetz eine speziell geschützte Nische bekommen hatten. Zuvor hatte die AkdÄ auf Vorschlag von Prof. Haustein ein Memorandum publiziert, das sich kritisch mit der Protektion dieser Therapierichtungen durch den Gesetzgeber auseinandersetzte. Dieses Memorandum fand eine rege Beachtung in den ärztlichen Zeitungen, indem das, was wir vertreten haben, plakativ formuliert wurde: „keine Glaubensmedizin auf Krankenschein“. Ich wurde mit Boxhandschuhen in der Medical Tribune dargestellt, wie ich die grünen Homöopathieverteter in die Flucht jage. Es war jedenfalls eine heftige Auseinandersetzung, bei der wir auch einen nicht kleinen Teil der Bevölkerung gegen uns hatten.

AVP: Das ist erstaunlich, dass dieses Thema immer noch aktuell ist und wir derzeit politisch die gleiche Diskussion führen.

BMOe: Ja, ich finde es lustig, dass es jetzt wieder um die Globuli geht. Um das Thema Herausforderungen abzuschließen, muss ich noch zwei Dinge erwähnen. Wir sollten gemäß dem Wunsch der BÄK nach der Wende auch im Vorstand der AkdÄ Kolleginnen und Kollegen aus den neuen Bundesländern einbinden. Dies war keine einfache Aufgabe, da wir die Kollegenschaft aus der ehemaligen DDR zu wenig kannten. Aber wir waren sehr gut beraten, dass wir Prof. Haustein aus Erfurt, einen sehr erfahrenen klinischen Pharmakologen, der auch sehr musikalisch war – was mich speziell freute –, in den Vorstand der AkdÄ berufen konnten. Eine große Herausforderung, bei der unser psychologisches Geschick und Organisationstalent gefragt waren, war die Schaffung des Aktionsplans AMTS. Das war nur möglich mit Experten auf dem Gebiet der AMTS wie Prof. Daniel Grandt und dem Ministerialbeamten Horst Möller und auch weil ich zur Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt ein wirklich gutes Verhältnis hatte.

AVP: Was macht die AkdÄ heute aus? Was sind ihre wichtigsten Aufgaben und warum ist es wichtig, dass es sie seit über 70 Jahren gibt?

BMOe: Eine Aufgabe ist immer die gleiche geblieben und das ist: evidenzbasierte, kritische, nicht pharmazeutisch beeinflusste Arzneimittelinformation. Es gab lange Zeit viele Kollegen in Deutschland, die überhaupt nicht wussten, was wir eigentlich machen, die uns nur kannten als Stelle zur Sammlung von Nebenwirkungen: „Ach die reden ja nur von Nebenwirkungen“. „Ich habe noch nie – so sagte mir ein Kollege – in meiner Praxis eine

Markteinführung von Contergan®
(Thalidomid)

1957

Aufruf an die Ärzteschaft zur Meldung von unerwünschten
Arzneimittelwirkungen an die AkdÄ, um diese allen Kollegen
zugänglich zu machen

1958



Nebenwirkung gesehen“. Die Erfassung von Nebenwirkungen ist ein Schwerpunkt der AkdÄ, in dem wir wirklich viel geleistet haben. Aber auch das ist kein Selbstzweck, sondern dient schlussendlich auch einer kollegialen Arzneimittelberatung. Das ist eigentlich der wesentliche Zweck. Unerwünschte Wirkungen sammeln könnten im Grunde auch andere. Das tun sie auch. Aber das Entscheidende ist die wissenschaftliche Aufarbeitung der Meldungen, die bei der AkdÄ stattfindet. Es gibt in Deutschland keine andere Organisation im Bereich des Gesundheitsmanagements, die sich auf ein so fachlich-breites und von kommerziellen Interessen jetzt doch wesentlich freies Kollegium stützen kann in ihren Aussagen. Das ist einzigartig und das haben manche Ärztinnen und Ärzte bis heute nicht verstanden. Schade. Deswegen ist unsere Mitwirkung in der Pharmakovigilanz, aber auch genauso im Rahmen des AMNOG oder beim Aktionsplan AMTS unverzichtbar! Und wenn wir dann gelegentlich auch mal berufspolitisch unsere Stimme laut werden lassen, gefällt es nicht jedem, aber ich glaube, es ist trotzdem wichtig. Und wir waren in diesen Dingen auch gerade jetzt in der Zeit von Prof. Ludwig als Vorsitzenden sehr hartnäckig und auch ziemlich erfolgreich. Es gab früher eine Kernaufgabe von uns, die mir sehr am Herzen lag: Die regelmäßige Herausgabe des Buches „Arzneiverordnung“. Das war für viele Ärzte und Ärztinnen in Deutschland an sich das „Signum“ der Arzneimittelkommission. Dass wir das nicht mehr zustande bringen, finde ich sehr schade. Ich kenne verschiedene Erklärungen, aber so ganz richtig verstehe ich es nicht, warum das nicht mehr möglich ist.

AVP: Was sind aus Ihrer Sicht die größten Herausforderungen in der Medizin bzw. Arzneimitteltherapie heute?

BMOe: Das kann man so kurz gar nicht sagen, aber wenn ich etwas dazu schreiben würde, dann würde ich es in etwa so ausdrücken: Ein gravierendes Problem ist sicherlich, angesichts der zunehmenden Spezialisierung und des enormen Wissenszuwachses und der praktischen Herausforderungen in jeder Spezialität, dass es so schwierig ist, den Blick nach links und rechts, den Blick in benachbarte Disziplinen zu erhalten, also sich strikt evidenzbasiert und gleichzeitig patientenzentriert zu verhalten, diagnostisch und therapeutisch. Denken Sie an die vielen genetischen Befunde, die sind zwar da, pausenlos wird darüber publiziert, aber in der ärztlichen Praxis sind sie ganz schwer einzuordnen und häufig ohne vitale Bedeutung. Trotz der Sirenenklänge für verstärkte Digitalisierung und Nutzung von KI müssen wir versuchen, guter Arzt und gute Ärztin zu sein, im wohlverstandenen Sinne patientengerecht, auch wenn es zunehmend schwerfällt! Und dazu gehört z. B. auch ein konsequentes Deprescribing, wozu pharmakologische Basiskenntnisse eine Grundvoraussetzung sind. Dies gilt insbesondere im Bereich der Altersmedizin, deswegen bin ich so froh, dass wir hausärztlich erfahrene Kollegen wie z. B. Prof. Kochen und Prof. Niebling,

Contergan-Skandal:
Marktrücknahme von Contergan®

Inkrafttreten des
Arzneimittelgesetzes

1961

1961



Dr. Harjung oder jetzt Dr. Klinge bei uns in der Kommission haben, weil sie einfach Vorbilder für uns sein können, wenn es um die Frage geht, wie kann ich heute guter Arzt und gute Ärztin sein.

AVP: Wie wichtig ist unabhängige Arzneimittelinformation in der heutigen Zeit?

BMOe: Sie ist wichtiger denn je. Weil die Medienlandschaft immer aggressiver wird. Was auf die Ärzte einstürmt, nicht nur auf farbenfroh bedrucktem Papier, sondern auch im Internet usw. ist ungeheuer. Und um innerhalb dieser bunten Empfehlungen der verschiedensten Player einen Weg zu finden, dazu kann nur unabhängige Arzneimittelinformation helfen, wie die der AkdÄ. Solche Informationen, wie die AkdÄ sie „herstellt“, können und müssen auf ganz verschiedenen Ebenen angesiedelt sein z. B. im Dialog mit dem BfArM, oder dem IQWiG, der Stiftung Warentest, Patientenzeitschriften wie „Gute Pillen, Schlechte Pillen“, im Arzneiverordnungsreport usw. Ich glaube, es ist gut, wenn wir auf all diesen Ebenen mit unserem breiten Sachverstand präsent sind. Es braucht aber auch überall Kollegen und Kolleginnen, die für korrekte Informationen, aber auch für ärztliche Vernunft brennen. Deswegen ist z. B. der frühe Tod von Prof. Gerd Glaeske für die Stiftung Warentest solch ein Unglück. Seitdem passiert im Bereich Arzneimittel innerhalb der Stiftung Warentest sehr viel weniger als vordem.

AVP: Haben Sie einen Ratschlag für Ärztinnen und Ärzte, wie sie den Spagat zwischen Leitlinienempfehlungen, sozialrechtlichen Vorgaben und evidenzbasierter Medizin schaffen können?

BMOe: Diesen oft unausweichlichen Spagat zu bewältigen zwischen evidenzbasierter Medizin und sozialrechtlichen Vorgaben, dafür gibt es keine allgemeine Strategie, da muss jeder seinen bewusst gewählten Weg gehen. Ich glaube aber nach wie vor, dass die Produkte der AkdÄ wie z. B. der aktuelle Leitfaden zur Cholesterinsenkung, den ich gerade unter dem genannten Aspekt sehr gut finde, Wege zur ärztlichen Vernunft zeigen – und das ist das, was die Kollegenschaft draußen braucht. Natürlich gibt es auch viele Leitlinien der AWMF und auch den Leitlinienwatch, der diese auf ihre Unabhängigkeit von der Pharmaindustrie bewertet. Für die Ärzteschaft ist dies eine große Hilfe. Und wenn ich als Arzt von wahrhaft oder angeblich evidenzbasierten Empfehlungen bzw. von sozialrechtlichen Vorgaben abweiche, dann ist es essenziell, rationale Gründe dafür zu haben, warum ich das tue. „Das gefällt mir persönlich besser.“ oder „Das hat ein Referent auf einer Fortbildungsveranstaltung der Fa. XY empfohlen.“ oder „Der Patient hat eine Präferenz für...“ reichen nicht unbedingt aus. Das gilt übrigens auch für die Empfehlung oder Nicht-Empfehlung von Impfungen.

Nebenwirkungen von Arzneimitteln werden zu einem zentralen Thema der AkdÄ

Beschluss des 65. Deutschen Ärztetags: Ärzteschaft fordert automatische Verschreibungspflicht für alle neuen Arzneimittel

1962

1962

AVP: Wenn Sie einen Wunsch an den Bundesgesundheitsminister hätten, welcher wäre das?

BMOe: Ich hätte einen Vorschlag: Herr Lauterbach sollte sich in Abständen mit dem Vorstand der AkdÄ zu einer Aussprache treffen. Das sollte er insbesondere tun vor der Verabschiedung von arzneimittelrelevanten Gesetzesvorhaben oder bevor er im Fernsehen ans Mikrofon tritt. Ich glaube, es täte ihm und der Sache gut. Vielleicht sogar auch uns?

AVP: Drei Gründe, warum es sich lohnt, Ärztin oder Arzt zu werden?

BMOe: Schwer, ohne vorbereitendes Nachdenken darauf zu antworten. Wissen Sie, ich habe mich als junger Mensch nicht entscheiden können zwischen Chemie und Psychologie, weil mich beides schon in der Jugend interessiert hat. Und Sie sehen aus meiner Vita, dass ich das irgendwie zusammenbekommen habe. Ich wollte nicht in die Medizin, die erschien mir viel zu empirisch. Ich bekam dann Gelegenheit zu einem einstündigen Gespräch mit einem bekannten deutschen Philosophen, der selbst Mediziner, nämlich Psychiater war: Karl Jaspers. Er konnte mich überzeugen, dass ich mit Medizin später die meisten, die breitesten beruflichen Möglichkeiten hätte. Und das stimmt, das sieht man an meiner eigenen beruflichen Vita. Anderen Menschen zu helfen in ihrem seelischen oder körperlichen Leiden, das ist nach wie vor eine wunderbare Aufgabe und von der Chirurgie oder der Notfallmedizin bis hin zur Psychosomatik oder auch Naturheilkunde und zur anthroposophischen Medizin bietet sich so ein breites Spektrum, von Ursachenanalyse und Therapiemöglichkeiten, dass man eigentlich jedem Studierenden, der diesbezüglich überhaupt eine Valenz besitzt, zum Medizinstudium raten kann, auch wenn ich vieles an heutigen Curricula kritisch sehe. Und auch wenn das Arztdasein heute in der Klinik und in der Praxis viele Schattenseiten zeigt. Ich empfehle übrigens jedem, um nicht im reinen Empirismus zu ersticken, auch ein paar Semester sich philosophisch umzuschauen – das habe ich seinerzeit getan und ich bin dankbar für diese Erfahrung.

AVP: Manche Ärztinnen und Ärzte fordern, dass in Zeiten immer knapper werdender Ressourcen endlich über Priorisierungsfragen in der Medizin debattiert wird. Wie sehen Sie das?

BMOe: Wir haben diese irre steigenden Arzneimittelpreise für immer kleinere Indikationen und bei unter Umständen, worauf Prof. Ludwig auch immer wieder hinweist, doch relativ bescheidenem Nutzen. Da MÜSSEN wir priorisieren. Ob wir das so nennen oder nicht. Und wenn Sie sich erinnern, das Problem haben wir bei der modernen Hepatitis-Behandlung ja schon gehabt, die eigentlich nicht mehr bezahlbar war, zu den Preisen, die damals verlangt wurden. Es muss möglich sein z. B. eine jahrelange nutzlose Psychotherapie zu beenden, wenn wir damit einem anderen Patienten einen Therapieplatz ermöglichen können. Aus meiner Sicht sollte es auch möglich sein, in einer Praxis auf die Verordnung eines sehr, sehr

Herausgabe eines Meldebogens durch die AkdÄ für die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen



1963

teuren Medikaments mit nur bescheidenem Nutzen zu verzichten bei einem Patienten, wenn ich dafür zehn andere Patienten mit etwas Preiswerterem behandeln könnte. Hier braucht es das kollegiale Gespräch und auch für solche Gespräche sollten wir offen sein. Auch wenn wir keine Sozialmediziner oder Philosophen sind, aber ich muss die eigene Situation so regeln, dass sie auch moralisch vor mir selbst vertretbar ist – darum geht es. Ich bedauere, dass diese Themen, die uns zunehmend auf den Nägeln brennen werden, im Deutschen Ärzteblatt kaum diskutiert werden. Im New England Journal of Medicine z. B. sind sie öfters Thema. Aber bei uns scheut man sich wohl etwas Falsches zu sagen, woraus vielleicht auch rechtliche Konsequenzen entstehen könnten ect.

AVP: Drei Lehren aus der Corona-Pandemie für die Medizin und die Gesellschaft aus Ihrer Sicht?

BMOe: Ich weiß nicht, ob ich hierzu der richtige Ansprechpartner bin, ich glaube aber, dass ein Positivum der Corona-Pandemie ist, dass die Politik besser gelernt hat, wie Wissenschaft funktioniert. Dass es nicht unmoralisch ist, wenn ein Wissenschaftler heute etwas sagt und 14 Tage später erklärt, dass er sich geirrt hat, weil nun neue Befunde vorliegen. Das ist nicht unmoralisch, sondern so ist Wissenschaft. Und andererseits haben auch wir als Wissenschaftler gelernt, wie Politik sein muss. Dass Politiker unter Zwängen stehen. D. h., wenn ich im Fernsehen täglich die Leichenberge aus Italien den Leuten präsentiere, dann kann ich nicht erwarten, dass die Bevölkerung mehrheitlich z. B. Verständnis hat für die übliche reguläre Zeit, die es braucht, einen Impfstoff zu entwickeln. Die WHO und die EMA haben deswegen etwas gemacht, was zuvor nicht denkbar gewesen wäre. Ein Impfstoff mit einer völlig neuen Technologie wie die mRNA-Technik zu entwickeln und quasi in wenigen Monaten zuzulassen zur massenhaften Anwendung. Jetzt langsam dämmert es uns, dass wir unter Umständen da etwas sehr Fragliches gemacht haben. Aber zumindest haben wir voneinander gelernt.

AVP: Aber das ist doch gut und auch zielführend, dass man der Pandemie etwas Positives abgewinnen konnte und nicht immer nur das Negative aufführt.

BMOe: Man muss einfach ehrlich sein und einsehen, unter welchem Druck sowohl die Wissenschaftler wie auch die Regulatoren und die Politiker gestanden haben, und dass man jetzt nicht einfach sagen kann: „Das habt ihr falsch gemacht, das hättet ihr anders machen müssen.“ Hinterher ist man immer schlauer. In jedem Fall ist sicher einiges gemacht worden, was man in künftigen Zeiten vielleicht so nicht oder aber genauso wieder machen würde.

Gründung des Arzneimittel-Informationsdienstes e. V. (A.I.D. e. V.)
zur Förderung der öffentlichen Gesundheitspflege u. a. durch die
Beobachtung umlaufender Arzneimittel auf schädliche Nebenwirkungen

1964

AVP: Teilen Sie mit uns Ihre Gedanken zu Künstlicher Intelligenz! Eine Chance oder eine Bedrohung?

Ich bin ein ganz altmodischer Mensch. Ich arbeite noch mit Papier und Bleistift. Ich schreibe noch Briefe und habe Briefmarken zu Hause. Mit der künstlichen Intelligenz habe ich ein paar Versuche gemacht und die waren absolut frustrierend. Ich habe über Chat-GPT einen Text schreiben lassen, der so dämlich war, bis schließlich dieser Computer mir mitgeteilt hat, dass er gar keine wissenschaftlichen Referenzen benutzen und nennen darf. So beschränkt ist das, was man als Laie benutzen kann. Ganz ins Unreine gesprochen, vermute ich, dass uns in der Medizin die KI vielleicht diagnostisch wirklich an verschiedenen Stellen weiterhelfen kann. Aber wenn die KI quasi in ärztliche Entscheidungen hineinkommt und hier das letzte Wort hat, dann würde ich sagen, hier ist eine Grenze, die nicht überschritten werden darf. Denn KI kann niemals bestimmte Patientenfaktoren, die sich nicht in Maß und Zahl ausdrücken lassen, berücksichtigen. Dafür ist sie nicht da, das kann sie nicht. Aber wir Ärzte können und müssen es tun. Es gibt Dinge, bis ins Spirituelle hinein, die man nicht der KI zur Entscheidung überlassen kann. Das wird alles noch recht schwierig werden. Aber auch da muss ich wieder sagen, den Leuten, die sich damit beschäftigen, täte es gut, wenn sie eine gewisse philosophische Grundlage hätten. Denn nur technologisch, wie sich die Leute im Silicon Valley das vorstellen, kann man diese Fragen nicht klären. Thomas Fuchs (Heidelberg) hat dazu in „Die Verteidigung des Menschen“ (2020) bedenkenswerte Antworten gegeben. Die Vorstellung der Transhumanisten, der Mensch sei nur ein Phantom seines schlecht konstruierten Computergehirns ist philosophisch und insbesondere phänomenologisch unhaltbar, da sie unsere leibliche Existenz völlig aus dem Blick verloren hat.

AVP: Lieber Herr Professor Müller-Oerlinghausen, herzlichen Dank für Ihre Zeit und Ihre offenen Worte!

Das Gespräch mit Professor Müller-Oerlinghausen führten wir am 6. Februar 2024 im Haus der Bundesärztekammer in Berlin.


AVP@baek.de

Verabschiedung der Deklaration von Helsinki –
Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen
– durch die 18. Generalversammlung des Weltärztebundes

1964



Fünf Fragen an das Redaktionskollegium

Name	Dr. med. Michael Zieschang	
	Facharzt für Innere Medizin – Nephrologie außerordentliches Mitglied der AkdÄ seit 1998, ordentliches Mitglied seit 2004	
Wohnort	Darmstadt	
Tätigkeit	niedergelassener Internist/Nephrologie, Belegarzt	
Persönliches	verheiratet, 3 Töchter, 4 Enkelkinder, zwei Hunde	
Interessen	Fußball (Mitglied bei Hertha BSC und SV Darmstadt 98), Tennis, Jazz, Filme, Reisen nach Schottland und Südafrika	

Wie wichtig ist unabhängige Arzneimittelinformation in der heutigen Zeit?

Nationale und internationale Leitlinien sind von Interessenkonflikten stark beeinflusst. Die Lehre an den Universitäten ist im Zwiespalt: evidenzbasierte Lehre auf der einen Seite, Generierung von Forschungsgeldern auf der anderen. Kommen neue Arzneimittel auf den Markt, laufen schon Monate vorher Fortbildungsprogramme in einschlägigen Medien, die Aufmerksamkeit für das Indikationsgebiet schaffen. Werden Medikamente für seltene Erkrankungen zur Zulassung eingereicht, finanziert die Industrie umfangreiche Schulungs- und Diagnostikprogramme, die in keinem Verhältnis zur Häufigkeit dieser Erkrankungen stehen. Für all das braucht es einen starken Gegenpol: Unabhängige Arzneimittelinformation.

Was müsste sich dringend im Gesundheitswesen in Deutschland ändern?

Fortbildung sollte nicht interessengesteuert durch die Pharmaindustrie finanziert werden. Auch in Deutschland als reiche Industrienation werden wir uns der Diskussion stellen müssen, wieviel und welche Art von Gesundheit wir uns leisten wollen und können.

Wie kann der Arztberuf wieder an Attraktivität gewinnen?

Flexible Arbeitszeitmodelle, verlässliche Kinderbetreuung, raus aus Budgets und Regressandrohungen, Bürokratieabbau (Warum muss ich eine Bescheinigung über chronische Erkrankungen für einen Patienten ausstellen, wenn diese Informationen alle bei der Krankenkasse schon vorliegen?), Verbesserung des EDV-Chaos (Gematik).

Was hätten Sie als junger Arzt gern gewusst, was Sie heute wissen?

Wie schwierig es ist, den Anforderungen von Familie und Beruf gleichermaßen gerecht zu werden. Wie wichtig die Diskussion von Therapiezielen ist. Wie wenig verlässlich auch internationale Leitlinien sein können.

Wie entspannen Sie vom Praxisalltag/Klinikalltag?

Spielen mit den Enkelkindern, Treffen mit Freunden, Jazz hören.

1966
Beginn der Zusammenarbeit der AkdÄ mit der WHO zur Erfassung von Spontanmeldungen von Nebenwirkungen

1967
Veröffentlichung der elften Auflage der „Arzneiverordnungen“, erstmals im Deutschen Ärzte-Verlag

Name	Prof. Dr. med. Michael Freitag Facharzt für Innere und Allgemeinmedizin außerordentliches Mitglied der AkdÄ seit 2012
Wohnort	Oldenburg
Tätigkeit	Universitätsprofessor, Leitung der Abteilung Allgemeinmedizin an der Uni Oldenburg und ärztliche Mitarbeit in einer Oldenburger Hausarztpraxis
Persönliches	verheiratet, sechs Kinder
Interessen	Laufen, Wassersport, Skilanglauf



Wie wichtig ist unabhängige Arzneimittelinformation in der heutigen Zeit?

Unabhängige Arzneimittelinformation ist zeitlos wichtig. Zahlreiche Informationen praseln täglich auf uns ein, umso wichtiger ist es, wertvolle, geprüfte und unabhängige Informationen eindeutig zu identifizieren und von interessengeleiteten Botschaften unterscheiden zu können.

Was müsste sich dringend im Gesundheitswesen in Deutschland ändern?

Wir brauchen mehr Unterstützung für die Primärversorgung, idealerweise ein Primärversorgungssystem.

Wie kann der Arztberuf wieder an Attraktivität gewinnen?

Ich finde den Arztberuf auch jetzt schon sehr attraktiv. Schön wäre es, Bürokratie zu reduzieren und Abläufe zu vereinfachen. Außerdem z. B. die digitale Arzneverordnung mit dem verfügbaren Wissen zu unterstützen.

Wie entspannen Sie vom Praxisalltag/Klinikalltag?

Ich gehe gerne Laufen, meist zu zweit, draußen in der Natur.

Vorschläge des 73. Deutschen Ärztetags für ein verbessertes Arzneimittelgesetz: Zulassungspflicht, Deklarationspflicht auch für Zusatzstoffe und Hilfsmittel, Verlängerung der Rezeptpflicht für neue Arzneimittel u. a.

1969

Name	Dr. med. Hans Harjung Facharzt für Innere Medizin ordentliches Mitglied der AkdÄ 1994–2021, außerordentliches Mitglied seit 2022 Vorstandsmitglied 1994–2006
Wohnort	Darmstadt
Tätigkeit	hausärztlicher Internist in eigener Praxis (1992–2022), seither im Ruhestand
Persönliches	verheiratet, 2 Kinder (42 und 40 Jahre alt), Kromfohrländer-Hund Nisse
Interessen	klassische Musik und Pop-Musik der 60er Jahre, Reisen nach Dänemark, das Museum Louisiana, Hund Nisse



Wie wichtig ist unabhängige Arzneimittelinformation in der heutigen Zeit?

Wichtiger denn je, da die Überschwemmung mit kommerzialisierter Arzneimittelinformation online über eigenständige und scheinbar „objektive“ Plattformen inflationär geworden ist und die Bewertung der Unabhängigkeit damit schwierig – dies gilt v. a. für die sehr aktiven Online-Dienste für die niedergelassenen Ärzte und verdeckt das häufig sich dahinter verbergende Industrie-Sponsoring.

Was müsste sich dringend im Gesundheitswesen in Deutschland ändern?

Bezogen auf die Pharmakotherapie: es müsste ein systematisches Fortbildungscurriculum über den gebräuchlichsten Teil der Arzneimittelgruppen angeboten werden. Wichtig ist, dass die Qualität dieses Kurrikulums kontrolliert wird, beispielsweise von der KBV und den Akademien für Ärztliche Fortbildung. Es sollte für alle Vertragsärztinnen und -ärzte angeboten werden, vielleicht sogar als Pflichtanteil in den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammern (als z. B. zu erzielende 5-Jahres-CME-Punkte). Ist-Zustand: Eine Häufung von CME-zertifizierten Fortbildungen zu „angesagten“ Arzneimittelgruppen.

Wie kann der Arztberuf wieder an Attraktivität gewinnen?

Hmmm.

Was hätten Sie als junger Arzt gern gewusst, was Sie heute wissen?

Das eigene Wissen und Kenntnis von Leitlinien und Therapieempfehlungen sind die Leitplanken der Pharmakotherapie. Aber hier ist (wie in allen Bereichen der Patientenbetreuung) das Eingehen auf den individuellen Patienten entscheidend, um eine Therapietreue zu erreichen.

Wie entspannen Sie vom Praxisalltag/Klinikalltag?

Musik und Hund Nisse, neuerdings Kochen.

Auf Anregung der BÄK – auf Basis der Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats und der AkdÄ – initiiert die Bundesregierung eine prospektive Langzeitstudie über die Nebenwirkungen von Ovulationshemmern



1970

Name	Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer Facharzt für Klinische Pharmakologie, Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie außerordentliches Mitglied der AkdÄ seit 2002, ordentliches Mitglied seit 2008 Vorstandsmitglied seit 2010 Stellvertretender Vorsitzender der AkdÄ seit 2022
Wohnort	Bremen
Tätigkeit	Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie am Klinikum Bremen Mitte
Interessen	Sport, Lesen, Kochen, Ausland, Musik, alte Autos



Wie wichtig ist unabhängige Arzneimittelinformation in der heutigen Zeit?

Essenziell, weil zu viele Pseudoinnovationen ohne Mehrwert für die Patienten im Markt sind und die Information darüber nicht durch Interessenkonflikte beeinflusst sein darf.

Was müsste sich dringend im Gesundheitswesen in Deutschland ändern?

- sinnvollere Ressourcenverteilung: geringere Honorierung medizinisch-technischer Leistungen, bessere Honorierung der echten ärztlichen Leistungen
- rigidere Preisverhandlungen bei neuen Arzneimitteln mit geringem oder fehlendem Zusatznutzen
- Abschaffung der föderalen Kompetenzen bei der Krankenhausplanung mit der Konsequenz besserer Konzentrierung der regionalen stationären Versorgung

Wie kann der Arztberuf wieder an Attraktivität gewinnen?

- bessere Vereinbarkeit von Familie und Beruf (Akzeptanz von Teilzeit, Job-Sharing, Erziehungs-Pausen etc.) auch und insbesondere im akademischen Medizinbetrieb
- Entbürokratisierung der täglichen ärztlichen Arbeit in Klinik und Praxis
- wirtschaftliche und administrative Unterstützung bei Praxis-Gründung und Praxis-Übernahme

Was hätten Sie als junger Arzt gern gewusst, was Sie heute wissen?

Eigentlich nichts, weil damals nicht absehbar war, wie sich das System verändern würde.

Veröffentlichung der 12. Auflage
der „Arzneiverordnungen“ mit 3250
Präparaten aus 27 Arzneimittelgruppen

Regelmäßige Information über Risiken von Arzneimitteln
in Bekanntgaben der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt

1971

1971



Der Aktionsplan AMTS 2021–2024: Eine umfassende Betrachtung

AVP und der Aktionsplan Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

Die Zielsetzung von AMTS ist identisch mit der von AVP: evidenzbasierte und rationale Informationen, um Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für Patientinnen und Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern. Daher wird in AVP häufig der Aktionsplan AMTS aufgegriffen und über erfolgreich umgesetzte Maßnahmen, Sitzungen der Koordinierungsgruppe und geförderte Projekte berichtet wie z.B. das Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern oder Kinderformularium.DE. Im aktuellen Heft wird ein Medikationsfehler berichtet (Seite 28), der ein „Paradebeispiel“ für AMTS darstellt und zudem die Synergien zwischen den Aufgabenbereichen der AkdÄ (AMTS, AVP, Pharmakovigilanz) widerspiegelt.

Rahmenkonzept Aktionsplan AMTS

Im Jahr 2007 wurde der erste „Aktionsplan des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland“ (Aktionsplan AMTS) veröffentlicht und im Jahr 2021 zum vierten Mal in Folge fortgeschrieben (1). Mit der Entwicklung dieses Konzeptes wurde von Beginn an ein multiprofessioneller Ansatz verfolgt und die „Koordinierungsgruppe AMTS“ als beratendes Gremium bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gebildet (Abbildung 1). Der Koordinierungsgruppe gehören auf Bundesebene Vertreterinnen und Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), der Ärzte- und Apothekerschaft, der Angehörigen der Pflegeberufe, der Krankenhäuser sowie der Patienten- und Patientensicherheitsverbände an (2). Daneben sind in dem Gremium Expertinnen und Experten der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und der gesetzlichen Krankenversicherung als Gäste vertreten. Für die Umsetzung, Organisation und Koordination des Aktionsplans AMTS ist bei der AkdÄ das Wissenschaftliche Sekretariat eingerichtet. Die AkdÄ als federführende Institution im Aktionsplan AMTS setzt hohe Maßstäbe bezüglich Transparenz und Unabhängigkeit, was nicht zuletzt die institutionelle Verankerung bei der als Fachausschuss der Bundesärztekammer eingerichteten AkdÄ bekräftigt.

Der Aktionsplan AMTS verfolgt als gebündeltes Maßnahmenpaket das Ziel, potenzielle Risiken im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie zu reduzieren und im Ergebnis Nebenwirkungen als Folge von Medikationsfehlern zu vermeiden. Mit den aufgeführten Maßnahmen sollen Fachkreise, Patientinnen und Patienten sowie Stakeholder für AMTS-relevante Risiken sensibilisiert, Informationen über Arzneimittel verbessert, der Medikationspro-

Vogt, B.

Thürmann, P.

Bräutigam, K.

Luzar, K.

Literatur

1 Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2021–2024 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland: Aktionsplan AMTS 2021–2024. Bonn; 4.2.2021. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/Aktionsplan-AMTS-2021-2024.pdf.

2 Zusammensetzung der Koordinierungsgruppe [Stand: 14.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/amts/koordinierungsgruppe/zusammensetzung>.

Die **Koordinierungsgruppe AMTS** setzt sich zusammen aus: Vertreterinnen und Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit, der AkdÄ/Dezernat 6 der BÄK, der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG), der BAG Selbsthilfe, des Aktionsbündnisses Patientensicherheit (APS) und des Deutschen Pflgerats (DPR). Ständige Gäste sind zudem Vertreterinnen und Vertreter weiterer Dezernate der Bundesärztekammer (BÄK), der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie (DGKliPha) sowie des GKV-Spitzenverbands.

50.000 Arzneimittelspezialitäten
(Fertigarzneimittel) auf dem
deutschen Arzneimittelmarkt

Verlegung der Geschäftsstelle der AkdÄ
von Göttingen nach Heidelberg

1972

1973



© Deutsches Ärzteblatt

Abbildung 1: Gruppenfoto der Koordinierungsgruppe AMTS nebst Ehrengästen anlässlich ihrer 50. Sitzung am 29.02.2024 in Berlin

zess optimiert und die Forschung auf dem Gebiet der AMTS gefördert werden. Die Verbesserung der AMTS in Deutschland wird damit als gesamtgesellschaftlicher Auftrag betrachtet.

Bei der AMTS steht die Sicherheit des gesamten Medikationsprozess im Vordergrund: Von der ärztlichen Verordnung über die Abgabe der Arzneimittel in der Apotheke bis hin zur Anwendung durch die Patientinnen und Patienten bzw. betreuenden Pflegepersonen und Angehörigen sollen die Prozessschritte optimiert werden und ineinandergreifen (3). In besonderen Versorgungssettings, etwa in Pflegeheimen oder im Zusammenhang mit der Verordnung einer neuen Medikation, spielt zur Vermeidung von AMTS-relevanten Risiken die regelmäßige Therapiebeobachtung eine wichtige Rolle. Je nach Setting können das die Patientinnen und Patienten selbst sein oder die betreuenden Ärztinnen und Ärzte, aber auch Pflegekräfte im Krankenhaus und vor allen Dingen in der stationären Langzeitpflege.

3 Aly AF. Ein „Was ist Was“ der Sicherheit. Deutsches Ärzteblatt plus 2014. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Kommission/Presse/DAe/20141031.pdf.

Beginn der Herausgabe des Bulletins „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)“ zur regelmäßigen Information der Ärzteschaft über rationale Arzneitherapie



1974

Verlegung der Geschäftsstelle der AkdÄ von Heidelberg nach Köln

1976

Der aktuelle Aktionsplan AMTS 2021–2024 umfasst 42 Maßnahmen, die sich u. a. auf übergeordnete Handlungsfelder der Ressortforschung im BMG wie Gesundheitskompetenz, interprofessionelles Zusammenwirken und Digitalisierung im Gesundheitswesen beziehen (4). Sie berücksichtigen zudem die Ziele der Patientensicherheitsinitiative der WHO „Medication Without Harm“ (5). Der Aktionsplan wurde entwickelt, um flexibel auf die sich ändernden Rahmenbedingungen im Gesundheitswesen zu reagieren, und hat sich in seiner Struktur und Organisation seit nunmehr 15 Jahren bewährt (Tabelle 1).

4 Bundesministerium für Gesundheit. Rahmenplan Ressortforschung des Bundesministeriums für Gesundheit: Handlungsfelder und Schwerpunkte 2019–2022; Juli 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Ministerium/Broschueren/2019-07-BMG_Rahmenplan_bf.pdf.
 5 WHO. Medication Without Harm: WHO Global Patient Safety Challenge; 2017. Verfügbar unter: <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>.

Tabelle 1: Fortschreibung des Aktionsplans AMTS im zeitlichen Verlauf

	Förderzeitraum
1. Aktionsplan AMTS	2008/2009
2. Aktionsplan AMTS	2010–2012
3. Aktionsplan AMTS	2013–2015
4. Aktionsplan AMTS	2016–2020
5. Aktionsplan AMTS	2021–2024

Vielfältige Anknüpfungspunkte für mehr AMTS

Der Medikationsprozess ist ein komplexes Geschehen und stellt zahlreiche Herausforderungen an die AMTS. Es gibt vielfältige Anknüpfungspunkte, an denen Fehler und Versäumnisse auftreten können und an denen konsequenterweise Maßnahmen zur Risikominimierung und damit zur Optimierung des Medikationsprozesses angreifen müssen. Dies zeigt eine 2021 durchgeführte Zusammenschau aller bisherigen Aktionspläne eindrücklich (6). Bei dieser Untersuchung stand der Handlungsbedarf im Bereich AMTS im Vordergrund, der mit jeder Veröffentlichung eines Aktionsplans AMTS dokumentiert wurde. Die Grundlage bildete eine Dokumentenanalyse aller fünf veröffentlichten Aktionspläne AMTS, die insgesamt mehr als 230 Maßnahmen enthalten. Jeder Maßnahme wurden themengebundene Schlagwörter zugeordnet und insgesamt 13 Themencluster identifiziert, wobei Überschneidungen zwischen den Themenbereichen nicht zu vermeiden sind (Abbildung 2).

6 Vogt B, Luzar K. Der Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie-sicherheit – ein Impulsgeber im Gesundheitswesen. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2021; (48):79–93. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2021-3-4/079.pdf.

Eine Verschiebung der Schwerpunkte der Aktionspläne im Laufe der Zeit ist festzustellen. Zu Beginn lag der Fokus auf übergeordneten Ansätzen wie regulatorischen Maßnahmen, Aus-, Fort- und Weiterbildung und der Förderung der Forschung im Bereich AMTS. Auch die Entwicklung von Softwarelösungen in der Gesundheits-IT spielte von Anfang an eine wichtige Rolle. Ein weiteres Handlungsfeld waren zudem die besonderen Patientengruppen mit Blick auf die sichere Arzneimitteltherapie bei Schwangeren und Stillenden, Kindern- und Jugendlichen sowie älteren und hochbetagten Menschen. Im weiteren Verlauf rückten konkretere Konzepte und Forschungsvorhaben in den Vordergrund, insbe-

Veröffentlichung der 13. Auflage von „Arzneiverordnungen“, erstmals mit Interaktionstabellen

Inkrafttreten des novelierten Arzneimittelgesetzes, AkdÄ wird Stufenplanbeteiligte nach §§ 62–63 AMG

1976

1978

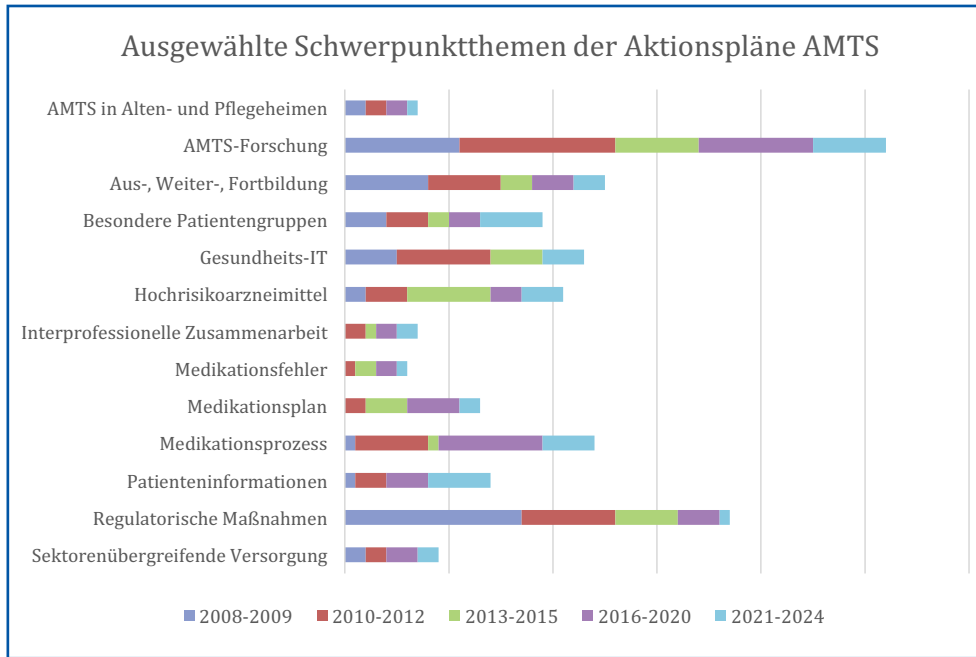


Abbildung 2: Ausgewählte Schwerpunktt Themen der Aktionspläne AMTS im zeitlichen Verlauf (6)

sondere im Zusammenhang mit der Optimierung des Medikationsprozesses und der Verbesserung von AMTS in Alten- und Pflegeheimen sowie in der sektorenübergreifenden Versorgung. Auch die Entwicklung von Patienteninformationen und die Sensibilisierung für Hochrisikoarzneimittel gewann an Bedeutung. Ab dem zweiten Aktionsplan AMTS wurden regelmäßig die Förderung interprofessioneller Zusammenarbeit und der Umgang mit Medikationsfehlern thematisiert. Die ausführliche Analyse ist der genannten Publikation zu entnehmen (6).

Meilenstein Bundeseinheitlicher Medikationsplan

Von besonderer Bedeutung ist die Entwicklung und Erprobung des Bundeseinheitlichen Medikationsplans (BMP). Dieses Vorhaben wurde bereits mit dem ersten Aktionsplan AMTS angestoßen und seitdem kontinuierlich fortgesetzt (Abbildung 3). Seit 2016 haben gesetzlich Versicherte, die mindestens drei dauerhaft einzunehmende Medikamente erhalten, rechtlichen Anspruch auf die Ausstellung des BMP (7). Die Einführung des BMP mit den begleitenden Forschungsprojekten zur Akzeptanz und Praktikabilität können als wichtige Impulse zur Weiterentwicklung der digitalen Transformation im Gesundheitswesen betrachtet werden – dienen die Vorarbeiten zum BMP und die abgeleiteten Erkenntnisse aus der Begleitforschung doch als Grundlage zur Konzeption des elektronischen Medikationsplans (eMP) durch die Gremien der gematik und der MIO42 (8-10).

7 Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetze: E-Health-Gesetz. Vom 21. Dezember 2015. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2015 Teil I Nr. 54, Bonn; 28.12.2015. Verfügbar unter: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl115s2408.pdf#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl115s2408.pdf%27%5D__1699966679348.

8 Dormann H, Maas R. Abschlussbericht "Erprobung eines Medikationsplanes in der Praxis hinsichtlich der Akzeptanz und Praktikabilität – MetropolMediplan 2016". Fürth; 20.6.2017. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/MetropolMediplan_Abschlussbericht.pdf.

9 Thürmann P, Fenske D. Abschlussbericht zum Projekt Erprobung eines Medikationsplanes in der Praxis hinsichtlich der Akzeptanz und Praktikabilität – Modellregion Erfurt: Eine prospektive Kohortenstudie [Stand: 14.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Modellregion_Erfurt_Abschlussbericht.pdf.

10 Schulz M, Eickhoff C, Müller U. Erprobung eines Medikationsplans in der Praxis hinsichtlich der Akzeptanz und Praktikabilität: Pilotuntersuchung: Lesbarkeits- und Verständlichkeitstestung. Hauptuntersuchung: PRIMA – Primärsystem-Integration des Medikationsplans mit Akzeptanzuntersuchung. Abschlussbericht; 28.4.2017. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/PRIMA_Abschlussbericht.pdf.

Beginn der Erstellung von Preisvergleichslisten durch die AkdÄ für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen



1980

1981

Bereits 25.000 Spontanberichte von Nebenwirkungen an die AkdÄ durch die Ärzteschaft

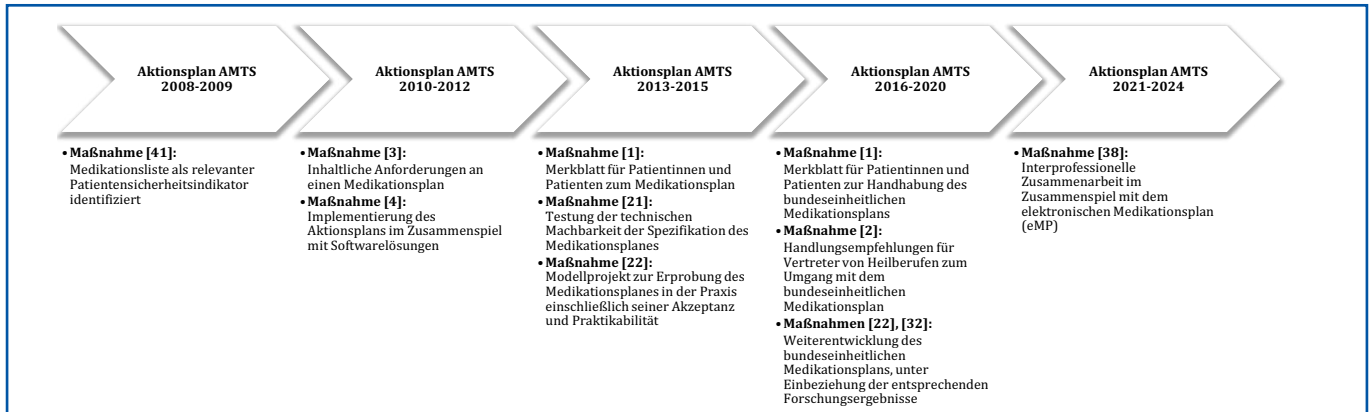


Abbildung 3: Ausgewählte Maßnahmen des Aktionsplans AMTS mit Bezug zum Medikationsplan im zeitlichen Verlauf (1, 11–14)

Die Weiterentwicklung des BMP wird mittlerweile über die Vereinbarung gemäß § 31a Abs. 4 Satz 1 SGB V zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), der Bundesärztekammer (BÄK) und dem Deutschen Apothekerverband (DAV) (AG BMP) begleitet (15). Aktuelle Fragen und Vorschläge zur Fortentwicklung des BMP werden regelmäßig mit dem Wissenschaftlichen Sekretariat des Aktionsplans AMTS abgestimmt und bei Bedarf in der Koordinierungsgruppe AMTS diskutiert (16).

Evidenzbasierte Informationsplattformen zur Verbesserung der AMTS

Die AMTS-adäquate Therapieauswahl mit patientenindividueller Verordnung der Arzneimitteltherapie ist ein wesentlicher Schritt im Medikationsprozess. Als Grundlage für die ärztliche Therapieentscheidung und Aufklärung der Patientinnen und Patienten, aber auch für die Arzneimittelinformation durch die Apotheke, haben sich evidenzbasierte Informationsplattformen etabliert, die u. a. mit Mitteln des Aktionsplans AMTS gefördert wurden und teilweise auch in der laufenden Periode des Aktionsplans Unterstützung erfahren. Hierbei liegt ein besonderes Augenmerk auf der sicheren Arzneimitteltherapie bei besonderen Patientengruppen.

Eine Übersicht der praxisnahen evidenzbasierten Informationsplattformen ist Tabelle 2 zu entnehmen. Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Embryotox) stellt ein umfassendes Beratungs- und Informationsangebot für die medikamentöse Therapie während der Schwangerschaft und Stillzeit oder bei Frauen, die schwanger sein könnten, bereit (17). Für Therapieentscheidungen bei Kindern und Jugendlichen ist die evidenzbasierte Arzneimitteldatenbank „Kinderformularium“ ein wichtiges AMTS-Tool und seit Januar 2021 öffentlich zugänglich (18). Um bei älteren und hochbetagten Menschen potenziell inadäquate Medikation (PIM) zu vermeiden, stehen die PRISCUS-Medikationsempfehlungen als Entscheidungshilfe zur Verfügung (19). Die für Deutschland entwickelte PRISCUS-Liste sensibilisiert für die besonderen Probleme bei der Arznei-

11 Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2010–2012 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. Bonn; 19.6.2010. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2010-2012/Aktionsplan-AMTS-2010-2012.pdf>.

12 Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2013–2015 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. Bonn; 4.6.2013. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2013-2015/Aktionsplan-AMTS-2013-2015.pdf.

13 Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2016–2019 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. Bonn; 17.8.2016. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2016-2019/Aktionsplan-AMTS-2016-2019.pdf.

14 Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland; Bonn; 29.11.2007. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2008-2009/Aktionsplan-AMTS-2008-2009.pdf.

15 Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Vereinbarung gemäß § 31a Abs. 4 Satz 1 SGB V über Inhalt, Struktur und Vorgaben zur Erstellung und Aktualisierung eines Medikationsplans sowie über ein Verfahren zur Fortschreibung dieser Vereinbarung;

Gründung des UAW-Ausschusses der AkdÄ zur Besprechung ausgewählter Spontanmeldungen in einem Expertenkreis




AVP erreicht 60.000 Kassenärztinnen und -ärzte

1981

1982

mitteltherapie älterer Menschen und gibt Hinweise über Arzneimittel, die nach Möglichkeit vermieden werden sollen.

Tabelle 2: Übersicht der evidenzbasierten Informationsplattformen für besondere Patientengruppen, die im Rahmen des Aktionsplans AMTS gefördert wurden

Besondere Patientengruppe	Evidenzbasierte Informationsplattform	QR-Code zur Plattform	Förderung im Aktionsplan AMTS
Schwangere und Stillende	Embryotox https://www.embryotox.de/		<ul style="list-style-type: none"> • 2008–2009 • 2021–2024
Kinder und Jugendliche	Kinderformularium https://www.kinderformularium.de/		<ul style="list-style-type: none"> • 2013–2015 • 2016–2021 • 2021–2024
Ältere und hochbetagte Menschen	PRISCUS https://www.priscus2-0.de/index.html		<ul style="list-style-type: none"> • 2008–2009 • Danach BMBF-gefördert

Die vorgestellten Werkzeuge tragen wesentlich zur Verbesserung der AMTS bei besonderen Patientengruppen bei und können niedrigschwellig zum Zeitpunkt der Versorgung in der alltäglichen Praxis angewendet werden, ohne dass hierfür extra eine Softwarelösung eingerichtet werden muss. Dass sie fester Bestandteil im Versorgungsalltag sind und ihre Anwendung nachhaltig Effekte zur Verbesserung der AMTS erzielt, zeigen nicht zuletzt die entsprechenden Zugriffszahlen und Publikationen (20–23). Gleichzeitig muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die dauerhafte Finanzierung der Angebote durch öffentliche Mittel nicht gesichert ist. Die verantwortlichen Institutionen aktualisieren die Inhalte der Informationsplattformen auf Basis der gegenwärtigen Datenlage regelmäßig und nehmen die redaktionelle Überarbeitung der Beiträge vor. Teilweise wird der Prozess zur Bewertung der evidenzbasierten Empfehlungen durch ein Expertengremium begleitet. Der nachhaltige Aufbau und Erhalt dieser Strukturen und Expertise in den entsprechenden Institutionen erfordert zeitliche, personelle und folglich finanzielle Ressourcen. Vor diesem Hintergrund haben sich die AkdÄ und die Koordinierungsgruppe AMTS mehrfach für die dauerhafte Finanzierung der evidenzbasierten Informationsplattformen durch öffentliche Mittel ausgesprochen und betonen in diesem Zusammenhang den Mehrwert für die Versichertengemeinschaft (24, 25).

Workshops als Schlüsselformat im Aktionsplan AMTS 2021–2024

Die Umsetzung der Maßnahmen im Aktionsplan AMTS 2021–2024 wird regelmäßig auf den Prüfstand gestellt und in den Sitzungen der Koordinierungsgruppe AMTS berichtet. Der Umsetzungsstand und die Ergebnisse der Maßnahmen werden im Internet veröffentlicht (26). Im Folgenden soll ein Schlaglicht auf die Erkenntnisse geworfen werden, die im

(Vereinbarung eines bundeseinheitlichen Medikationsplans – BMP). Dtsch Arztebl 2016; 113(22-23): A-1125-28.

16 Protokoll der 43. Sitzung der Koordinierungsgruppe AMTS des BMG. Berlin; Dezember 2021. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Koordinierungsgruppe/Protokolle/20211207.pdf.

17 Embryotox [Stand: 14.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/>.

18 Kinderformularium [Stand: 14.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.kinderformularium.de/>.

19 PRISCUS 2.0 [Stand: 14.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.priscus2-0.de/index.html>.

20 Blasius H. Priscus-Liste zeigt Wirkung. DAZ online; 13.7.2021. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apothekerzeitung.de/news/artikel/2021/07/13/priscus-liste-zeigt-wirkung/chapter:2>.

21 Thürmann P, Mann N-K, Zawinell A, Niepraschk-von Dollen K, Schröder H. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen – PRISCUS 2.0. In: Schröder H, Thürmann PA, Telschow C, Schröder M, Busse R, Hrsg. Arzneimittel-Kompass 2022: Qualität der Arzneimittelversorgung. Berlin, Heidelberg: Springer Open; 2022. S. 51–76.

22 Neubert A, Toni I, König J, Malonga Makosi D, Mildnerberger P, Romanos M et al. A Complex Intervention to Prevent Medication-Related Hospital Admissions. Dtsch Arztebl Int 2023; 120(25):425–31. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0123.

23 Schaefer C. [Drug safety in pregnancy-a particular challenge]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2018; 61(9):1129–38. doi: 10.1007/s00103-018-2798-8.

24 Bundesärztekammer. Reinhardt: Patienten schützen, Arzneimitteltherapie-sicherheit weiter voranbringen. Bundesärztekammer; 15.9.2022. Verfügbar unter: <https://www.bundesaerztekammer.de/presse/aktuelles/detail/reinhardt-patienten-schuetzen-arzneimitteltherapie-sicherheit-weiter-voranbringen>.

25 Protokoll der 47. Sitzung der Koordinierungsgruppe AMTS des BMG; April 2023. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Koordinierungsgruppe/Protokolle/20230323.pdf.

26 5. Aktionsplan (2021–2024): Maßnahmen [Stand: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/amts/aktionsplan/aktionsplan-2021-2024>.

Forderung der Verschreibungspflicht für Metamizol durch die AkdÄ



1986

1987

Konstituierung des „Ärzteausschusses Arzneimittelsicherheit“ beim Bundesgesundheitsamt (BGA), um die Zusammenarbeit zwischen BGA und AkdÄ in der Erfassung von Spontanmeldung zu verbessern

Rahmen der Workshops zu AMTS-relevanten Themengebieten im laufenden Aktionsplan gewonnen wurden. Die [Workshop-Berichte](#) sind frei zugänglich und stehen somit auch der interessierten Fachöffentlichkeit und AMTS-Akteuren auf der Homepage der AkdÄ zur weiteren Verwendung zur Verfügung.

Ziel der Durchführung von Workshops ist es, sich im Expertenkreis interdisziplinär und interprofessionell über spezielle AMTS-Themen auszutauschen, um konkreten Handlungsbedarf und mögliche Lösungsansätze abzuleiten. In Tabelle 3 sind die wichtigsten Schlussfolgerungen der bisher im Rahmen des Aktionsplans AMTS 2021–2024 durchgeführten Workshops dargestellt. Sie markiert zudem die weiterhin bestehende Notwendigkeit zum Handeln hinsichtlich der in den Workshops erarbeiteten Lösungsvorschläge.

Der Aktionsplan AMTS im Zusammenwirken internationaler Initiativen

International Medication Safety Network

Die AkdÄ ist Mitglied im „International Medication Safety Network“ (IMSN). Diesem internationalen Netzwerk haben sich Länder und Organisationen mit dem Ziel angeschlossen, die AMTS gemeinsam weltweit zu fördern und voneinander zu lernen (32). Wichtige Partner in diesem Verbund sind etwa das Institute for Safe Medication Practices Canada (ISMP-Canada), Health Canada, die European Medicines Agency (EMA), Norway Medicines Agency, NHS England, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Swissmedic, Institute for Safe Medication Practices ISMP (USA) und die US Food & Drug Administration (FDA), Uppsala Monitoring Centre sowie die World Health Organization (WHO). Auf den jährlich stattfindenden Treffen ist der Bericht über wichtige Maßnahmen und aktuelle Themen im Aktionsplan AMTS des BMG regelmäßig als Beitrag aus Deutschland auf der Agenda und dient somit dem Erfahrungsaustausch auf internationaler Ebene.

WHO-Welttag der Patientensicherheit

Jedes Jahr findet am 17. September der Welttag der Patientensicherheit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) statt. In Deutschland organisiert das Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS) unter Förderung des BMG die zentrale Veranstaltung rund um diesen besonderen Tag. Auch im Aktionsplan AMTS 2021–2024 nimmt er mit der Umsetzung der Maßnahme [10] „Gestaltung von Beiträgen zum Welttag für Patientensicherheit mit einem speziellen Fokus auf die Arzneimitteltherapie“ eine wichtige Rolle ein (1). Im Jahr 2022 stand der Welttag unter dem Motto „Medication Without Harm“ und nahm damit direkten Bezug auf die gleichnamige WHO-Initiative (33). Das Thema Arzneimitteltherapiesicherheit bekam somit international besondere Aufmerksamkeit und bot die Gelegenheit, im Rahmen der zentralen APS-Veranstaltung den „Statusbericht Aktionsplan AMTS: Herausforderungen, Erreichtes, Ziele“ einer breiten Öffentlichkeit vorzustellen (34).

- 27 Ergebnisprotokoll des Workshops zur Umsetzung der Maßnahme „Durchführung eines Workshops zur Entwicklung von Anwendungshinweisen für die Anwendung von Arzneimitteln bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose“. Berlin; November 2021. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/docs/M17-WS-Ergebnisprotokoll.pdf.
- 28 Ergebnisprotokoll zur Umsetzung der Maßnahme „Workshop zur Verbesserung der zentralen Erfassung von Medikationsfehlern“. Berlin; Mai 2022. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/docs/M07-WS-1-Ergebnisprotokoll.pdf.
- 29 Ergebnisprotokoll zu den Online-Workshops „Entwicklung und Einrichtung eines interprofessionellen AMTS-Masterstudiengangs“: Umsetzung der Maßnahme 8 des 5. Aktionsplans AMTS. Berlin; März 2022. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/docs/M08-WS-Ergebnisprotokoll.pdf.
- 30 Workshop zur Erarbeitung von Qualitätszielen und möglichen AMTS-Indikatoren zur Messung von AMTS im ambulanten und stationären Sektor, in Einrichtungen der Langzeitpflege und für die sektorenübergreifende Behandlung: Bericht zur Umsetzung der Maßnahme [20]. Berlin; November 2023. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/docs/M20-WS-Bericht.pdf.
- 31 Ergebnisprotokoll zum Online-Kick-Off-Workshop Sicherheitsnetz Für die orale Tumorthherapie: Eine Cluster-Randomisierte Studie (SafetyFIRST): Umsetzung der Maßnahme 31 des 5. Aktionsplans AMTS. Berlin; April 2023. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/docs/M31-WS-Ergebnisprotokoll.pdf.
- 32 International Medication Safety Network (IMSN) [Stand: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.intmedsafe.net/>.
- 33 World Patient Safety Day 2022 [Stand: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/09/17/default-calendar/world-patient-safety-day-2022>.
- 34 APS-Veranstaltung zum Welttag der Patientensicherheit am 15.09.2022 in Berlin [Stand: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.aps-ev.de/Veranstaltungen/aps-wtpps-2022/>.

Beauftragung der AkdÄ mit der Erstellung der pharmakologisch-therapeutischen Grundlagen für die Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V





1990

Neugestaltung von AVP (DIN A4), Gesamtauflage: 300.000 Exemplare, weiterhin kostenlose Verteilung als Beilage im Deutschen Ärzteblatt

1993



Tabelle 3: Übersicht der wichtigsten Schlussfolgerungen der bisher im Rahmen des Aktionsplans AMTS 2021–2024 durchgeführten Workshops

Jahr	Maßnahme	Bezeichnung des Workshops und wichtigste Schlussfolgerungen	QR-Code zum Bericht
2021	[17]	<p>Durchführung eines Workshops zur Entwicklung von Anwendungshinweisen für die Anwendung von Arzneimitteln bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose</p> <p>Wichtige Schlussfolgerungen (27):</p> <ul style="list-style-type: none"> Berücksichtigung der Evidenz, klinischen Relevanz sowie pragmatischer Ansätze bei der Entwicklung von Empfehlungen Veröffentlichung von evidenzbasierten Entscheidungshilfen, Empfehlungen bzw. Informationsmaterialien Finanzierung durch öffentliche Mittel notwendig 	
	[7]	<p>Workshop zur Verbesserung der zentralen Erfassung von Medikationsfehlern, die an weitere Akteure gemeldet werden, z. B. Giftnotrufzentralen und Giftinformationszentren, CIRIS-Einrichtungen</p> <p>Wichtige Schlussfolgerungen (28):</p> <ul style="list-style-type: none"> Förderung der zentralen Erfassung durch Einrichtung von Schnittstellen Vernetzung der Akteure und Verstetigung des Fachaustausches 	
2022	[8]	<p>Vorbereitender Workshop zum Modellprojekt zur Entwicklung eines interprofessionellen AMTS-Lehrkonzeptes von Medizin und Pharmazie</p> <p>Wichtige Schlussfolgerungen (29):</p> <ul style="list-style-type: none"> Besonders bedeutsam für die Konzeption und Etablierung des Masterstudiengangs sind Interprofessionalität und berufsbegleitende Studierbarkeit 	
	[20]	<p>Workshop zur Erarbeitung von Qualitätszielen und möglichen AMTS-Indikatoren zur Messung von AMTS im ambulanten und stationären Sektor, in Einrichtungen der Langzeitpflege und für die sektorenübergreifende Behandlung</p> <p>Wichtige Schlussfolgerungen (30):</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Einführung von AMTS-Qualitätsindikatoren könnte die Patientensicherheit verbessern Zeitliche, personelle und finanzielle Ressourcen müssen berücksichtigt werden 	
2023	[31]	<p>Vorbereitender Workshop zum Modellprojekt zur Implementierung und Evaluierung einer Interventionsstrategie zur Verbesserung der AMTS bei Patienten und Patientinnen mit oraler Tumorthherapie</p> <p>Wichtige Schlussfolgerungen (31):</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die weitere Planung und Durchführung der SafetyFIRST-Studie sind insbesondere die interprofessionelle Zusammenarbeit, die Belastbarkeit, Verstetigung der Intervention und das Studiendesign von besonderer Bedeutung 	
	[38]	<p>Durchführung eines Workshops zu neuen Möglichkeiten der interprofessionellen Zusammenarbeit bei der Medikationsanalyse und dem Medikationsmanagement vor dem Hintergrund elektronischer Hilfsmittel wie der elektronischen Patientenakte und dem elektronischen Medikationsplan</p> <p>Wichtige Schlussfolgerungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Digitale Lösungen fördern die interprofessionelle Zusammenarbeit und verbessern somit im Ergebnis die AMTS und Patientensicherheit in der Gesundheitsversorgung Aus Sicht der Anwender besteht Optimierungsbedarf bei digitalen Lösungsansätzen 	Bericht wird demnächst veröffentlicht.

Veröffentlichung der ersten Ausgabe von Therapieempfehlungen der AkdÄ „Therapie von Fettstoffwechselstörungen“



1996

Veröffentlichung der 18. Auflage der „Arzneiverordnungen“

1997

Der Welttag der Patientensicherheit im Jahr 2023 wurde unter dem Motto „Engaging patients for patient safety“ gestellt und würdigte somit die entscheidende Rolle der Patientinnen und Patienten für eine sichere Gesundheitsversorgung (35). Dies nahmen BÄK und AkdÄ zum Anlass, in einer gemeinsamen Pressemitteilung auf die vom Aktionsplan AMTS 2021–2024 hervorgegangenen Informationen für Patientinnen und Patienten aufmerksam zu machen (36). Mit der Umsetzung der Maßnahme [1] steht Patientinnen und Patienten der Gesprächsleitfaden „5 FRAGEN, wenn es um Ihre Medikamente geht“ zur Verfügung (Abbildung 4). Sie können sich mit diesem Merkblatt gezielt auf ein Gespräch mit Angehörigen der Heil- und Gesundheitsberufe über ihre Arzneimitteltherapie vorbereiten (37). Die federführend vom APS und unter Mitwirkung des „Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin“ (ÄZQ) erarbeitete Patienteninformation geht zurück auf die entsprechende Initiative „5 Questions to Ask About Your Medications“ des ISMP-Canada (38). Um Frauen für die besondere Situation der sicheren Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit zu sensibilisieren, hat Embryotox unter Beteiligung von Reptox und ÄZQ die „Information für Frauen im gebärfähigen Alter sowie Schwangere und Stillende“ veröffentlicht und damit die Maßnahme [2] im laufenden Aktionsplan umgesetzt (39) (Abbildung 5).

- 35 Welttag der Patientensicherheit 2023: Die Stimme der Patientinnen und Patienten stärken [Stand: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.tag-der-patientensicherheit.de/>.
- 36 Bundesärztekammer. Reinhardt: Offene Kommunikation ist der Schlüssel zu mehr Patientensicherheit: Welttag der Patientensicherheit. Bundesärztekammer; 15.9.2023. Verfügbar unter: <https://www.bundesaerztekammer.de/presse/aktuelles/detail/reinhardt-offene-kommunikation-ist-der-schlüssel-zu-mehr-patientensicherheit>.
- 37 5 FRAGEN, wenn es um Ihre Medikamente geht: Patienteninformation. Berlin; August 2022. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/docs/M01-Patienteninformation.pdf.
- 38 5 Questions to Ask About Your Medications: Helping patients and caregivers start a conversation about medications [Stand: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.ismp-canada.org/medrec/5questions.htm>.

PATIENTENINFORMATION

5 FRAGEN, wenn es um Ihre Medikamente geht

Es ist wichtig zu wissen, welche Medikamente man wofür einnimmt, und wie man diese genau anwendet.

Auf der Rückseite finden Sie fünf allgemeine Fragen, die Sie nutzen können, um sich auf das nächste Gespräch über Ihre Medikamente in der Arztpraxis, in der Apotheke oder im Krankenhaus vorzubereiten.

Vor dem Gespräch

So bereiten Sie sich vor:
Bringen Sie einen aktuellen Medikationsplan (falls vorhanden) mit.
Machen Sie sich vorher schriftliche Notizen zu Ihren Fragen und Anliegen.

Am Ende des Gesprächs

Sind alle Ihre Fragen beantwortet?
Wenn nicht, trauen Sie sich nachzufragen, bis Sie alles verstanden haben.
Das ist Ihr gutes Recht.
Bitte Sie darum, dass Ihnen die besprochenen Veränderungen **schriftlich** zur Verfügung gestellt werden!
Am Besten lassen Sie sich einen aktualisierten Medikationsplan aushändigen.

Weitere Unterstützung bei der Vorbereitung können Sie auch hier finden:
Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V., Tel. 030 36 42 816-0
Unabhängige Patientenberatung, Tel. 0800 011 77 22

sowie über diesen Link:
<https://www.aps-ev.de/patienten/#5-Fragen-Medikation>

Herausgeber: Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. / AG AMTS / 08.2022, www.aps-ev.de.
Diese Empfehlung wurde zur Umsetzung der Maßnahme 1 des 5. Aktionsplans AMTS des Bundesgesundheitsministeriums durch die Arbeitsgruppe AMTS des Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. erstellt.
Diese Arbeit wurde inspiriert durch das Projekt „5 Questions to Ask About Your Medications“ des ISMP Canada (<https://www.ismp-canada.org/medrec/5questions.htm>)

5 Fragen, wenn es um Ihre Medikamente geht

- 1 Was ändert sich bei meinen Medikamenten?

Was sollte ich mitteilen:
Alle Medikamente, die mir von ÄrztlInnen verordnet wurden oder die ich selbst gekauft habe.
Alles, was ich für meine Gesundheit zusätzlich anwende: zum Beispiel Nahrungsmittel, Vitamine und Mineralstoffe, Salben, Tees.

Was sollte ich fragen:
Wofür nehme ich welches Medikament?
Verändert sich etwas bei meinen Medikamenten und warum?
Welche Medikamente brauche ich nicht mehr?
- 2 Wie fühle ich mich mit meinen Medikamenten?

Was sollte ich mitteilen:
Womit ich gut zurechtkomme – und wo es Probleme mit meinen Medikamenten gibt.
Welche Wünsche ich zu Veränderungen meiner Therapie habe.
Welche Sorgen und Unsicherheiten ich habe.

Was sollte ich fragen:
Gibt es ein anderes Medikament, mit dem ich besser zurechtkomme?
Gibt es Alternativen zur Arzneimitteltherapie?
- 3 Wie wende ich meine Medikamente richtig an?

Was sollte ich mitteilen:
Wo ich Schwierigkeiten bei der Einnahme oder Anwendung habe. Zum Beispiel: Bei der Einnahme des Medikaments aus der Packung oder beim Schlucken der Tabletten.
Wenn ich Medikamente manchmal vergesse.

Was sollte ich fragen:
Wieviel soll ich von jedem Medikament anwenden?
Wie oft und wie lange soll ich es anwenden?
Wie und wann nehme ich es richtig ein?
Was soll ich tun, wenn ich eine Anwendung vergessen habe?
Gibt es Hilfestellungen oder Möglichkeiten, um die Anwendung zu erleichtern oder zu verbessern?
Wo finde ich diese Informationen später?
- 4 Wirken die Medikamente, wie sie sollen?

Was sollte ich mitteilen:
Alle Verbesserungen.
Alle neu auftretenden Beschwerden oder wenn sich Beschwerden verschlimmern.

Was sollte ich fragen:
Woran kann ich feststellen, dass das Medikament wirkt und ab wann kann ich mit einer Wirkung rechnen?
Auf welche Nebenwirkungen soll ich achten und wie soll ich damit umgehen?
- 5 Wie ist das weitere Vorgehen?

Was sollte ich mitteilen:
Wenn ich Schwierigkeiten habe, die Arztpraxis, die Apotheke oder das Krankenhaus aufzusuchen.
Wenn es mir nicht möglich ist, einen Facharzttermin zu bekommen.

Was sollte ich fragen:
Wann findet der nächste Termin statt, in dem ich besprechen kann, wie es mir mit der Behandlung geht?
Was sollte wann überprüft werden? – Zum Beispiel: Blutwerte, Nebenwirkungen.

Abbildung 4: Umsetzung der Maßnahme [1] im Aktionsplan AMTS 2021–2024 – Patienteninformation „5 FRAGEN, wenn es um Ihre Medikamente geht“

Bildung eines Redaktionsausschusses für AVP; neue Aufmachung und neuer Distributionsweg im bezahlten Abonnement

„Aus der UAW-Datenbank der AkdÄ“: neue Bekanntgaben der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt zu Themen der Arzneimittelsicherheit

1997

1998

92

Arzneiverordnung in der Praxis | Band 51 | Heft 1 | April 2024

Information für Frauen im gebärfähigen Alter sowie Schwangere und Stillende

Information für Frauen im gebärfähigen Alter sowie Schwangere und Stillende

Wie gehe ich sicher mit Medikamenten um?

Die Schwangerschaft ist der empfindlichste Zeitraum im Leben eines Menschen. Seit „Contergan“ wissen wir, dass Medikamente die Entwicklung des ungeborenen Kindes erheblich stören können. Wenn in der Schwangerschaft Medikamente zum Einsatz kommen sollen, kann das Angst machen und verunsichern. Die gute Nachricht aber ist: Für fast alle Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es verträgliche Medikamente.

Bei chronischen Erkrankungen ist eine langfristige Behandlung mit Medikamenten oftmals unumgänglich. Aber auch akute, also plötzlich in der Schwangerschaft auftretende Beschwerden oder Erkrankungen machen oft eine Behandlung nötig. Es ist daher nicht sinnvoll, in der Schwangerschaft grundsätzlich auf Medikamente verzichten zu wollen. Denn auch eine unzureichend behandelte Erkrankung der Mutter kann die Entwicklung des ungeborenen Kindes beeinträchtigen. Bei jeder Behandlung mit Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit ist es allerdings besonders wichtig, Risiken für Mutter und Kind gegen den Nutzen abzuwägen.

Bei der Entscheidung, ob Sie eine Behandlung brauchen und wie diese genau aussieht, sind mehrere Punkte zu berücksichtigen. Zum Beispiel: Wie schwer ist die Erkrankung? Was passiert, wenn Sie die Behandlung aufschieben? Wie wirksam und verträglich sind die in Frage kommenden Medikamente? Es sollte auch geklärt werden, ob vielleicht eine Behandlung ohne Medikamente möglich ist.

Ziel ist es, dass es Ihnen während der Schwangerschaft möglichst gut geht und dass weder Sie noch Ihr Kind durch Nebenwirkungen beeinträchtigt werden.

Brauche ich überhaupt Medikamente?

Wie auch außerhalb einer Schwangerschaft sollte man zunächst prüfen, ob eine medikamentöse Behandlung wirklich nötig ist. Denn: Jedes wirksame Arzneimittel kann auch Nebenwirkungen haben. Andererseits kann eine unzureichend behandelte, ernsthafte Erkrankung die Schwangerschaft gefährden. Auch dies muss man bei der Risiko-Nutzen-Abwägung einer Behandlung berücksichtigen.

Bei Befindlichkeitsstörungen sowie leichten Schmerzen sollten Sie zunächst nicht-medikamentöse Behandlungen bevorzugen, wie zum Beispiel die Ernährungsgewohnheiten umstellen, Stress abbauen oder sich viel bewegen.

Auf einen Blick:

- Für fast alle Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es verträgliche Medikamente.
- Diese sollten auch bevorzugt werden, wenn Sie nicht schwanger sind, eine Schwangerschaft aber nicht mit Sicherheit auszuzeilen ist. Dies gilt also für alle Frauen im gebärfähigen Alter.
- Setzen Sie Medikamente nicht eigenmächtig ab, wenn Sie bei sich eine Schwangerschaft feststellen.
- Entscheiden Sie bitte gemeinsam mit Ihrer betreuenden Ärztin oder Ihrem betreuenden Arzt, ob Sie in der Schwangerschaft Medikamente brauchen und welche dafür in Frage kommen.
- Im Zweifelsfall können Sie oder die betreuenden Ärztinnen und Ärzte sich an die Beratungsstellen Embryotox oder Reprotox wenden.
- Insbesondere bei rezeptfreien Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln können Sie auch Ihre Apothekerin oder Ihren Apotheker fragen, ob Sie das Mittel als Schwangere oder Stillende anwenden dürfen. Besprechen Sie die Einnahme aller Mittel mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt.

Wie behandeln?

Plötzlich auftretende Beschwerden sollten Sie so kurz wie möglich behandeln. Seien Sie mit selbst gekauften Mitteln vorsichtig. In der Drogerie oder Apotheke frei erhältliche Mittel sollten Sie nicht ungeprüft und bedenkenlos einnehmen. Bitte lassen Sie sich hierzu in der Apotheke beraten und weisen dabei auf Ihre Schwangerschaft hin.

Für die meisten chronischen Erkrankungen gibt es hinreichend erprobte Arzneimittel. Dies gilt für Asthma, Bluthochdruck, rheumatische Erkrankungen ebenso wie für Multiple Sklerose, psychiatrische Erkrankungen, Epilepsie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und andere. Erhältliche Auswirkungen auf das ungeborene Kind sind bei sorgfältiger Medikamentenwahl ausgeprägt selten.

Sie haben eine chronische Erkrankung und nehmen dauerhaft Medikamente ein? Dann sollten Sie schon bei Kinderwunsch frühzeitig mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt besprechen, ob Sie Ihre Medikamente auch im Falle einer Schwangerschaft weiter einnehmen können. Manchmal ist es notwendig, auf ein anderes Medikament umzustellen. Prüfen Sie auch gemeinsam, ob die Dosis stimmt und Ihre Erkrankung damit stabil eingestellt ist. Auf diese Weise lassen sich Krankheitsverschlechterungen und Komplikationen in der Schwangerschaft oft verhindern.

Viele Frauen planen ihre Schwangerschaft nicht bewusst. Oft bemerkt eine Frau erst nach mehreren Wochen, dass sie schwanger ist. Daher sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter grundsätzlich Medikamente bevorzugt werden, die auch in einer Schwangerschaft verträglich sind.

Medikamente, die auf die Psyche und das zentrale Nervensystem wirken (Psychopharmaka), können sogenannte Anpassungsstörungen beim neugeborenen Kind verursachen. Diese sind meist vorübergehend und äußern sich zum Beispiel durch Unruhe, Schläfrigkeit oder Trinkstörungen. Wenn Sie solche Medikamente einnehmen, sollten Sie daher die Geburt in einer Klinik mit angelegter Kinderabteilung (Perinatalzentrum) planen.

Bisweilen wird bei Medikamenten auch diskutiert, ob deren Einnahme in der Schwangerschaft mit gesundheitlichen Langzeitauswirkungen, beispielsweise auf das Verhalten des Kindes, verbunden sein kann. Dies lässt sich derzeit nicht immer abschließend beantworten, jedoch ist ein Zusammenhang bei nur sehr wenigen Medikamenten belegt.

Auch in der Stillzeit ist es wichtig, den Einsatz von Medikamenten genau zu prüfen, denn einige können mit der Muttermilch zum Kind gelangen. Doch auch hier gibt es für fast alle Erkrankungen ausreichend sichere Medikamente, sodass Stillen bei richtiger Auswahl fast nie erforderlich ist.

le trifft dies wirklich zu, bei anderen hat man aber in Wirklichkeit solide Daten, die kein nennenswertes Risiko erkennen lassen. Aus dem Beipackzettel lässt sich nicht immer direkt ablesen, ob eine Warnung befristet ist.

Auch im Internet gibt es Arzneimittelbewertungen von sehr unterschiedlicher Qualität. Nur wenige dieser Quellen werden vom Fachleuten betreut. Vertrauen Sie nicht ungeprüften Informationen, auch nicht in Chat-Foren. Selbst Berichte in seriösen Zeitungen und Fachjournale können manchmal irreführend sein, wenn Ergebnisse einer „Brandtabelle“-Studie sensationell dargestellt wiedergegeben werden, anstatt diese kritisch vor dem Hintergrund bisheriger Wissens einzuordnen.

Wenn kann ich ansprechen?

Wenn Sie Fragen zur Behandlung in der Schwangerschaft und Stillzeit haben, ist Ihre Frauenärztin oder Ihr Frauenarzt Ihre erste Anlaufstelle. Bei einer chronischen Erkrankung, wie etwa Diabetes oder Asthma, sollten Sie zusätzlich auch Ihre betreuende Facharztpraxis einbeziehen.

Bei komplizierten Fragen stehen Ihnen und Ihrem Ärzteteam die speziellen Informationsstellen Embryotox an der Charité – Universitätsmedizin Berlin oder Reprotox am Universitätsklinikum in Ulm zur Verfügung. Dies sind auch geeignete Anlaufstellen für Sie, wenn Sie fürchten, riskante Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen zu haben oder wenn Entwicklungsstörungen bei Ihrem ungeborenen Kind im Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten vermutet werden.

Außer der telefonischen Beratung bei Embryotox oder Reprotox finden Sie unter www.embryotox.de wissenschaftlich fundierte Bewertungen zu etwa 400 Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit und zur sicheren Behandlung häufiger Erkrankungen. Auch werden hier ausgewählte Themen zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft kommentiert. Schließlich kann man auf www.embryotox.de kostenlos eine Anfrage per Online-Formular starten. Embryotox und Reprotox arbeiten unabhängig von der Arzneimittelindustrie.

Kontakt:

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Embryotox)
www.embryotox.de; Tel.: 030 450 525 700

Beratungsgastelle für Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit (Reprotox)
www.reprotox.de; Tel.: 0731 500 8865

Das Informationsblatt wurde im Rahmen des 5. Aktionsplans AMTS (www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan-Reformphase-2021-2024) erstellt. Es wurde erstellt durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Embryotox) oder Beratungsgastelle für Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit (Reprotox) und dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Version Juni 2022.

Abbildung 5: Umsetzung der Maßnahme [2] im Aktionsplan AMTS 2021–2024 – Information für Frauen im gebärfähigen Alter sowie Schwangere und Stillende

OECD Health Working Paper „The economics of medication safety“

Anlässlich des Welttags für Patientensicherheit 2022 veröffentlichte die OECD das Health Working Paper No. 147 „The economics of medication safety: Improving medication safety through collective, real-time learning“ (40). Neben weiteren Aspekten wurden damit die wirtschaftlichen Aspekte von Medikationsfehlern in den OECD-Ländern untersucht und Empfehlungen zur Verbesserung der AMTS auf nationaler Ebene ausgesprochen. Der Bericht wurde in enger Abstimmung mit dem BMG erstellt und verweist auf den Aktionsplan AMTS 2021–2024 als wichtige Initiative aus Deutschland.

Globaler Aktionsplan für Patientensicherheit

Im Jahr 2017 hat die WHO das Thema AMTS international in einen besonderen Fokus gerückt. Im Rahmen des „Second Global Ministerial Patient Safety Summit“ in Bonn wurde die dritte WHO Global Patient Safety Challenge: „Medication Without Harm“ mit dem Ziel veröffentlicht, schwere vermeidbare arzneimittelbedingte Schäden weltweit zu verringern (5). Der strategische Rahmen der Challenge, auf die auch der laufende Aktionsplan AMTS des BMG Bezug nimmt, beschreibt drei zentrale Aktionsbereiche: Polypharmazie, Hochrisikosituationen und sektorenübergreifende Versorgung. Der 2021 von der WHO veröffent-

- 39 Information für Frauen im gebärfähigen Alter sowie Schwangere und Stillende. Berlin; Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/docs/M02-Patienteninformationen.pdf.
- 40 de Bienassis K, Esmail L, Lopert R, Klazinga N. The economics of medication safety: Improving medication safety through collective, real-time learning. OECD Health Working Papers No. 147 OECD; 2022. Verfügbar unter: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/the-economics-of-medication-safety_9a933261-en.

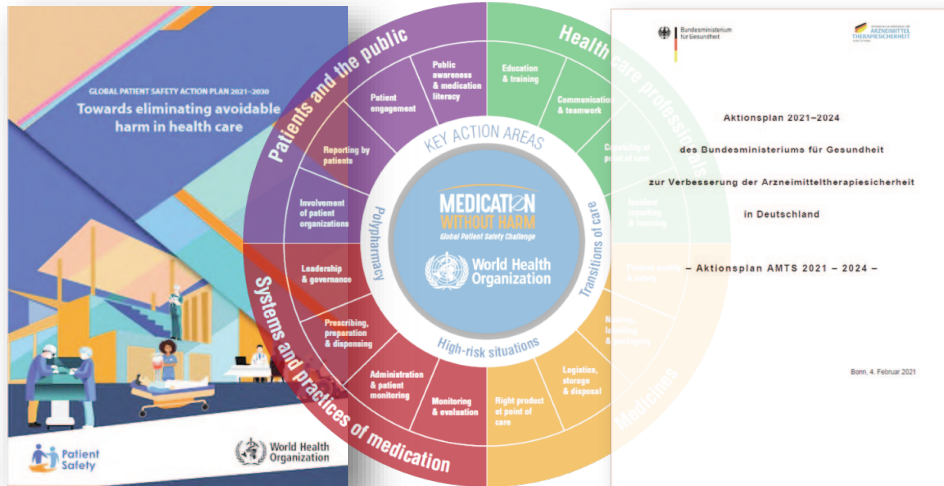
Beginn der Internetpräsenz der AkdÄ: www.akdae.de

Erscheinung des „Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen“



lichte „Global Patient Safety Action Plan 2021–2030“ betont die Vermeidung von Medikationsfehlern als zentrales Element der Patientensicherheit (41). Aus diesem Grund ist die WHO Challenge „Medication Without Harm“ im strategischen Handlungsrahmen des WHO-Aktionsplans als elementares Konzept integriert. Der Aktionsplan AMTS des BMG greift die Ziele der genannten WHO-Initiativen auf und trägt dazu bei, diese in Deutschland zu verfestigen (Abbildung 6).

41 World Health Organisation. Global Patient Safety Action Plan 2021–2030; Geneva: World Health Organization; 2021. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343477/9789240032705-eng.pdf?sequence=1>.



<https://www.akdae.de/amts/aktionsplan/aktionsplan-2021-2024>
<https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/strategic-framework.pdf>
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240032705>

Abbildung 6: Zusammenwirken der WHO-Initiativen mit dem Aktionsplan AMTS des BMG

Der Aktionsplan AMTS auf internationalen Kongressen

Mit Blick auf die beschriebenen WHO-Initiativen wurde dem Aktionsplan AMTS des BMG im Jahr 2023 international eine besondere Beachtung geschenkt. Auf Einladung der WHO bot sich die Gelegenheit, das Programm aus Deutschland im Rahmen des „5th Global Ministerial Patient Safety Summit 2023“ in Montreux, Schweiz, während der WHO-Session „Towards eliminating avoidable harm in health care: Implementing the Global Patient Safety Action Plan 2021-2030“ vorzustellen (42). Es folgte eine weitere Einladung, den Aktionsplan AMTS in einem Vortrag unter dem Titel „Achievements of the Challenge on ‘Medication Without Harm’ in Germany“ in der WHO-Session „The WHO 3rd Global Patient Safety Challenge ‚Medication Without Harm‘“ während des „19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology 2023“ in Glasgow, Schottland, zu präsentieren (43). Auf beiden Veranstaltungen zeigte sich ein reges Interesse an dem Maßnahmenpaket aus Deutschland und bot sich die Gelegenheit für Diskussion und Austausch im Expertenkreis auf internationaler Ebene.

42 Patient Safety: 5th Global Ministerial Summit [Stand: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://pss2023.ch/>.

43 19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology 2023 [Stand: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://wcp2023.org/>.

Kooperationsvertrag mit der KBV:
Geburtsstunde von WirkstoffAktuell



2000

Lipobay®-Skandal
erschüttert Deutschland



2001

6. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

24. – 25. Oktober 2024 | Langenbeck-Virchow-Haus | Berlin, Deutschland

**Abbildung 7: Kongressankündigung****Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie**

Das Jahr 2024 wird ein besonderes „AMTS-Jahr“: Vom 24. bis 25. Oktober 2024 findet in Berlin der „6. Deutsche Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“ statt (44). Zur Umsetzung der Maßnahme [11] im laufenden Aktionsplan AMTS wird der Kongress federführend von der AkdÄ organisiert und durch das BMG gefördert. Dem Wissenschaftlichen Kongressbeirat gehören Expertinnen und Experten der AkdÄ, des BMG sowie der Koordinierungsgruppe AMTS an und beraten über die konzeptionelle und inhaltliche Ausgestaltung. Eine wichtige Rolle zur Verbesserung der AMTS nimmt die Digitalisierung des Gesundheitswesens ein, insbesondere im interprofessionellen Zusammenwirken. Insofern erhält dieser Aspekt ein besonderes Augenmerk und findet übergreifend in den ausgewählten Schwerpunktthemen des Kongresses Beachtung. Mit dem Kongress soll ein Schlaglicht auf die AMTS, insbesondere mit Blick auf die Themenbereiche Stärkung der Patientinnen und Patienten, Gesundheitsversorgung, besondere Patientengruppen, Aus-, Weiter und Fortbildung, Leitlinien und Empfehlungen sowie rechtliche Rahmenbedingungen, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen durch Medikationsfehler sowie Gesellschaft und Politik geworfen werden. Die interessierte Fachöffentlichkeit und AMTS-Wissenschafts-Community sind herzlich eingeladen, an dem Kongress teilzunehmen und Abstracts für einen wissenschaftlichen Beitrag im Programm einzureichen. Weiterführende Informationen sind über die Kongress-Homepage abrufbar: <https://www.patientensicherheit2024.de/>.

44 6. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie [Stand: 15.11.2023]. Verfügbar unter: <https://www.patientensicherheit2024.de/>.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dipl.-Pharm. Birgit Vogt, MSc, Berlin
birgit.vogt@baek.de

Prof. Dr. med. Petra Thürmann, Wuppertal

Dr. med. Katrin Bräutigam, Berlin

Karoline Luzar, Berlin

„UAW-News“ – International – Information der AkdÄ über Publikationen und Meldungen aus dem internationalen Raum im Deutschen Ärzteblatt



2003

großes Interesse der Ärzteschaft: Therapie-Symposien der AkdÄ



2003

Der Bereich „Arzneimittelversorgung“ hat sich bei der AkdÄ etabliert

AVP und Arzneimittelversorgung

Die Informationen „Neue Arzneimittel“ und „Neue Arzneimittel – frühe Nutzenbewertung“, mit denen bei Markteinführung bzw. nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung der Stand der verfügbaren Evidenz zu neuen Arzneimitteln zusammengefasst wird, sind seit dem Jahr 2014 feste Rubriken im AVP-Heft. Diese Informationen werden im Aufgabenbereich „Arzneimittelversorgung“ der AkdÄ erstellt. In AVP wurde zudem vor einigen Jahren die Rubrik „Arzneimittelnutzenbewertung“ eingeführt, um über die Beteiligung der AkdÄ an der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu berichten.

Schlegel, C.
Einhart, N.
Paulides, M.
Walter, S.
Pachl, H.
Schulze, S.

Arzneimittelversorgung: Aufgaben der AkdÄ

In den letzten 20 Jahren ist die Erstattungsfähigkeit von oftmals teuren Arzneimitteln im deutschen Gesundheitswesen immer stärker in den Fokus gerückt. Vor diesem Hintergrund hat sich die AkdÄ verstärkt mit Themen aus dem Bereich der „Arzneimittelversorgung“ – der rationalen Arzneimitteltherapie und ihrer sozialrechtlichen Rahmenbedingungen – beschäftigt.

Die AkdÄ ist stellungnahmeberechtigte Organisation nach § 92 Abs. 3a SGB V; sie nimmt Stellung zu Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und berät den G-BA bei arzneitherapeutischen und pharmakologischen Fragen.

Zudem berät sie die Bundesärztekammer (BÄK) regelmäßig in den das Arzneimittelwesen betreffenden wissenschaftlichen Fragen unabhängig, unter anderem bei Stellungnahmen zu geplanten Gesetzesvorhaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Auch zur EU-Arzneimittelgesetzgebung werden Stellungnahmen für die BÄK erarbeitet. Seit der Gründung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist die AkdÄ an Stellungnahmeverfahren zu den Berichten des IQWiG (z. B. zu Allgemeine Methoden, Rapid Reports etc.) beteiligt.

Eine der zentralen Aufgaben im Bereich „Arzneimittelversorgung“ sind die [Stellungnahmen zur frühen Nutzenbewertung](#) von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, an denen sich die AkdÄ seit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 beteiligt. Hier stellt insbesondere die klinische Expertise der ehrenamtlichen Mitglieder der AkdÄ einen wertvollen Beitrag zur Bewertung des Zusatznutzens eines neu in den Markt eingeführten Arzneimittels oder einer neu zugelassenen Indikation dar. Auch an den nachgelagerten Beteiligungsverfahren zur anwendungsbegleitenden Daten-

Verlegung der Geschäftsstelle der AkdÄ von Köln nach Berlin

AVP wird Mitglied der International Society of Drug Bulletins (ISDB)

2004

2005



International Society of Drug Bulletins

erhebung (§ 35a Abs. 3b SGB V) von neuen Arzneimitteln, deren Studiendaten bei Zulassung für die Bewertung des Nutzens/Zusatznutzens nur wenig aussagekräftig ist, nimmt die AkdÄ teil. Neue bzw. modifizierte Aufgabenfelder könnten sich im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach Implementierung der EU-HTA-Verordnung im Jahr 2025 ergeben.

2020 wurde die Beteiligung der AkdÄ im Bereich der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erweitert: Sie beteiligt sich seitdem schriftlich – zusammen mit den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften – an den Beratungen des G-BA von pharmazeutischen Unternehmern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vorfeld der frühen Nutzenbewertung. Die Beratung erfolgt zu Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sowie zu Kriterien für die Therapieentscheidung insbesondere im Hinblick auf die klinische Praxis im deutschen Versorgungsalltag unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse.

Im Jahr 2009 hat die AkdÄ ihre Angebote für die Ärzteschaft erweitert mit der Herausgabe der Informationsschrift „**Neue Arzneimittel**“, die auch über neu zugelassene Arzneimittel und Arzneimittel nach ihrer Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) informiert. Ziel ist es, zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Seit dem Jahr 2016 ist die Information „Neue Arzneimittel“ Bestandteil der Zeitschrift *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)*.

Ein weiterer Schwerpunkt bei der Information von Ärztinnen und Ärzten über rationale Arzneimitteltherapie ist die Publikation „**WirkstoffAktuell**“, die seit dem Jahr 2000 in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (§ 73 SGB V) erstellt wird. Die KBV, die Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) und die gesetzlichen Krankenkassen sind verpflichtet, den Vertragsärztinnen und -ärzten Hinweise zu Indikationen, therapeutischem Nutzen und Wirtschaftlichkeit von zugelassenen Arzneimitteln zu geben. „WirkstoffAktuell“ bietet unabhängige, neutrale Informationen über Arzneimittel, die im Rahmen der Verordnung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) hohe Kosten verursachen und gibt Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Bewertung des therapeutischen Nutzens des jeweiligen Arzneimittels. Den Hinweisen liegt eine Bewertung relevanter Studien und Leitlinien zugrunde. Veröffentlicht wird „WirkstoffAktuell“ elektronisch auf den [Webseiten der AkdÄ](#) und der KBV.

„WirkstoffAktuell“ ist zudem Grundlage eines zertifizierten Online-Fortbildungsangebots für Vertragsärztinnen und -ärzte der KBV und von der Ärztekammer Berlin mit drei CME-Punkten anerkannt.

Die Darstellung von Kosten zu Arzneimitteltherapien sind seit jeher Bestandteil der beiden Publikationen „WirkstoffAktuell“ und „Neue Arzneimittel“. Die Berechnung von Arzneimitteltherapien erfolgt auf Grundlage der aktuellen Daten der Lauer-Taxe.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dipl.-Oecotroph. Claudia Schlegel,
Berlin

Dr. med. Natascha Einhart, Berlin

PD Dr. med. Marios Paulides, Berlin

Dr. med. Siegbert Walter, MPH, Berlin

Dipl.-Biol. Henry Pachl, Berlin

Sonja Schulze, Berlin

versorgung@baek.de

Beteiligung der AkdÄ an der ersten NVL:
Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma



2005

2005

Erster Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie: Arzneimitteltherapiesicherheit rückt in den Fokus der Fachkreise und politischen Entscheidungsträger

Rolle der AkdÄ im nationalen Pharmakovigilanz-System

AVP und Pharmakovigilanz

Viele Beiträge in AVP basieren auf Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an die AkdÄ als Fachausschuss der Bundesärztekammer (BÄK), die im Aufgabenbereich Pharmakovigilanz eingehen und bearbeitet werden. In AVP beschrieben werden interessante Fallberichte zu neuen und unbekanntem Nebenwirkungen und zu Medikationsfehlern. In jedem Heft wird seit 2019 auch an bekannte, aber nicht ausreichend beachtete Nebenwirkungen anhand von Meldungen an die AkdÄ erinnert. Zudem werden die bereits veröffentlichten Risikoinformationen der AkdÄ zweimal jährlich in AVP zusammengefasst oder Jahresberichte zu Anzahl und Art der Meldungen veröffentlicht.

Hintergrund

Bereits Ende der 1950er Jahre rief die AkdÄ Ärztinnen und Ärzte dazu auf, Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu melden, um die Ärzteschaft über mögliche Arzneimittelrisiken zu informieren (1). Inzwischen ist die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an die AkdÄ für Ärztinnen und Ärzte nach Berufsrecht verpflichtend (2) und die AkdÄ hat einen etablierten Stellenwert im nationalen Pharmakovigilanzsystem. Da die Meldungen an die AkdÄ außerhalb von klinischen Studien, also nicht durch ein Studienprotokoll geregelt, sondern spontan erfolgen, spricht man von Spontanmeldungen (3). Die ärztlichen Spontanmeldungen sind zentraler Bestandteil der täglichen Arbeit im Bereich Pharmakovigilanz der AkdÄ.

Im vorliegenden Artikel wird der Umgang der AkdÄ mit Fallmeldungen beschrieben und erläutert, warum diese für die Verbesserung der Arzneimittel(therapie) und somit für die Patientensicherheit essenziell sind.

Das Pharmakovigilanzsystem der AkdÄ

Ärztinnen und Ärzte melden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gemäß der ärztlichen Berufsordnung an die AkdÄ (2). Die Fallberichte werden bei der BÄK erfasst und bewertet. Meldungen aus anderen Quellen, z. B. aus Apotheken oder von Betroffenen, werden ebenfalls entgegengenommen, machen aber zahlenmäßig nur einen kleineren Teil aus. Die Berichte werden vom Dokumentationsteam nach internationalem Standard mit MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) codiert in einer Datenbank erfasst und bezüglich der Kausalität zwischen gemeldeten Reaktionen und verdächtigem Arzneimittel bewertet. Danach werden sie pseudonymisiert an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, oder Paul-Ehrlich-Institut, PEI) weitergeleitet. Von dort aus werden die Berichte an die internationalen Pharmakovigilanzdatenbanken der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Weltge-

Köberle, U.

Dicheva-Radev, S.

Bürger, N.

Kameni, B.

Knüttel-Özer, P.

Gundert-Remy, U.

Literatur

- 1 Schröder JM, Düppenbecker H, Müller-Oerlinghausen B, Scheler F. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: von den Anfängen bis zur Gegenwart: Zur Erinnerung an die konstituierende Sitzung am 26./27. April 1952 in Göttingen. Köln: Deutscher Ärzteverlag GmbH; 2003.
- 2 Bundesärztekammer. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages. Kiel; 2011. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/MBO_08_20112.pdf.
- 3 Köberle U, Dicheva-Radev S, Gundert-Remy U. Melden von Nebenwirkungen durch Ärztinnen und Ärzte. Bulletin für Arzneimittelsicherheit 2023; (3):20–9.

Mitgründung der unabhängigen und werbungsfreien Patientenzeitschrift „Gute Pillen – Schlechte Pillen“



2005

Erster Aktionsplan AMTS: „Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland“



2007

sundheitsorganisation (WHO) sowie an den jeweiligen Zulassungsinhaber weitergeleitet. Dies dient dazu, dass alle Beteiligten bei der Suche nach bzw. der Auswertung von Risiksignalen möglichst viele Informationen nutzen können (3).

Die Fallmeldungen werden in wöchentlichen Pharmakovigilanz-Besprechungen diskutiert. Bei offenen Fragen werden zusätzliche Informationen bei den Meldenden eingeholt. Bei besonders relevanten Fallberichten werden ehrenamtliche Fachmitglieder der AkdÄ um Stellungnahmen aus der Perspektive des jeweiligen medizinischen Fachgebiets gebeten. Im Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW-Ausschuss)“ werden zweimal jährlich ausgewählte Berichte vertieft diskutiert. An den Sitzungen nehmen neben den hauptamtlichen Mitarbeitenden und den ehrenamtlichen Expertinnen und Experten der AkdÄ auch Vertreterinnen und Vertreter weiterer Institutionen wie der Bundesoberbehörden BfArM und PEI sowie der Apothekerschaft und des Giftnotrufs teil. Hier wird z. B. diskutiert, ob ein mitteilenswertes Risiko besteht und die AkdÄ die Ärzteschaft hierüber informieren soll (3) (Beispiel 1):

Beispiel 1:

Ein 37-jähriger bislang gesunder Mann hatte in Selbstmedikation bei Rückenschmerzen einige Tage lang Metamizol eingenommen und dann eine Agranulozytose entwickelt. Die intensivmedizinische Behandlung war von verschiedenen Komplikationen begleitet, und er war zum Entlassungszeitpunkt noch nicht wieder voll genesen.

Das Risiko der Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizol ist gut bekannt (4). Dennoch wurde der Fall im UAW-Ausschuss diskutiert und beschlossen, erneut auf das zwar seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Risiko hinzuweisen. Neben der Erinnerung an typische Warnsymptome der Agranulozytose wie Fieber, Halsschmerzen und entzündliche Schleimhautläsionen sollte insbesondere auf die Risiken der Selbstmedikation hingewiesen werden: Sowohl bei der Verordnung als auch der Abgabe sollten Patientinnen und Patienten aufgefordert werden, Metamizol nicht zu einem späteren Zeitpunkt erneut eigenständig einzunehmen (5).

Der Austausch mit den für die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln zuständigen Bundesoberbehörden BfArM und PEI erfolgt neben dem oben genannten UAW-Ausschuss auch in zwei Ausschüssen Arzneimittelsicherheit (ÄAAS), die von den betreffenden Bundesoberbehörden organisiert werden: In diesen werden aktuelle Themen zu Arzneimittelrisiken und risikomindernde Maßnahmen diskutiert (Beispiel 2):

Beispiel 2:

Der AkdÄ wurde der Fall eines 67-jährigen Patienten gemeldet, der wegen einer Fettstoffwechselstörung Bempedoinsäure angewendet und eine spontane Achillessehnenruptur

4 A. Nattermann @ Cie. GmbH. Novalgine® Filmtabletten; März 2023.

5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol. Deutsches Ärzteblatt 2023; 120(15):A-685-686.

Bildung der „Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans AMTS“ (Koordinierungsgruppe AMTS) als beratendes Gremium bei der AkdÄ

Neues Informationsprodukt der AkdÄ: Neue Arzneimittel

2008

2009



erlitten hat. In der Vorgeschichte war eine Achillessehnenruptur auf der Gegenseite bekannt. Dieser Fall wurde im ÄAAS mit dem BfArM diskutiert: In den Zulassungsstudien von Bempedoinsäure fielen einzelne Fälle von Sehnenrupturen im Zusammenhang mit der Einnahme von Bempedoinsäure auf, ein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo (0 Fälle) zeigte sich nicht (6). Auch wenn der kausale Zusammenhang nicht belegt ist, wurde im Ausschuss vereinbart, dass die AkdÄ auf das etwaige Risiko hinweist und gleichzeitig um Meldungen entsprechender Fallberichte wirbt. Im Newsletter Drug Safety Mail informierte die AkdÄ daher über den aktuellen Stand (7): Während Sehenschäden in der deutschen Fachinformation nicht als Risiko aufgeführt sind (8), wird das Risiko in der Schweizer und der US-amerikanischen Fachinformation beschrieben (9, 10): Risikofaktoren sind demnach Alter über 60 Jahre, gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden oder Fluorchinolonen, Niereninsuffizienz und frühere Sehnenkrankungen (9, 10). Wenn eine Sehnenruptur auftritt, wird empfohlen, Bempedoinsäure abzusetzen. Bei ersten Symptomen sollten die Betroffenen ruhen und ärztlichen Rat einholen. Bei Sehnenkrankungen in der Vorgeschichte sollte eine alternative Therapie erwogen werden (9, 10).

Meldehäufigkeit von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an die AkdÄ

In den Jahren vor der COVID-19-Pandemie gingen jährlich 3000 bis 4000 Fallberichte bei der AkdÄ ein. Das Jahr 2021 stellte eine Ausnahme dar: Es wurden zahlreiche Verdachtsfälle zu COVID-19-Impfungen gemeldet, wodurch sich die Fallzahl in diesem Jahr etwa verdoppelt hat. Nachdem im Jahr 2022 noch über 4000 Fallberichte bei der AkdÄ eingingen, wurden im Jahr 2023 insgesamt nur etwa 2400 Fälle gemeldet (Abbildung 1).

57 % der Berichte aus 2023 betrafen Frauen, 42 % Männer (bei einem Prozent wurde kein Geschlecht angegeben). Als schwerwiegend wurden 52 % der Berichte eingestuft. Dies entspricht etwa dem Durchschnitt der letzten zehn Jahre (Frauen: 55 %; Männer 44 %; Schwerwiegend: 50 %).

Umgang der AkdÄ mit Medikationsfehlern

Die AkdÄ führte von 2015 bis 2017 ein Projekt durch, in dem Strukturen zur zentralen Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern geschaffen werden sollten. Das Projekt wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) finanziert. Während des Projekts gingen über 100 Berichte zu Medikationsfehlern ein, die bei der AkdÄ analysiert wurden. Eine Erkenntnis war, dass nicht nur zahlenmäßig häufige Medikationsfehler relevant sind, sondern dass auch einzelne Berichte bedeutsam sein und Maßnahmen für eine verbesserte Arzneimittel(therapie)sicherheit zur Folge haben können (Beispiel 3) (11).

6 European Medicines Agency. Assessment Report Nilemdo; EMA/CHMP/86202/2020. Amsterdam; 30.1.2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nilemdo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

7 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Bempedoinsäure: Fallbericht einer Achillessehnenruptur; Drug Safety Mail 2023-47; 10.10.2023. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2023-47>.

8 Daiichi-Sankyo. Fachinformation Nilemdo 180 mg Filmtabletten; Oktober 2021.

9 Daiichi-Sankyo (Schweiz) AG, Zürich. Fachinformation Nilemdo 180 mg Filmtabletten; Dezember 2020.

10 Esperion Therapeutics, Inc. Prescribing Information Nexletol; Februar 2020.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Nach § 4 Arzneimittelgesetz (AMG) sind diejenigen Nebenwirkungen schwerwiegend, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen.

11 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern: Abschlussbericht – Teil 1: Sachbericht. Berlin; 29.6.2018. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/Medikationsfehler/20181217.pdf.

Veröffentlichung der 22. Auflage von „Arzneiverordnungen“



2009

Inkrafttreten des AMNOG: Stellungnahmen der AkdÄ zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

2011

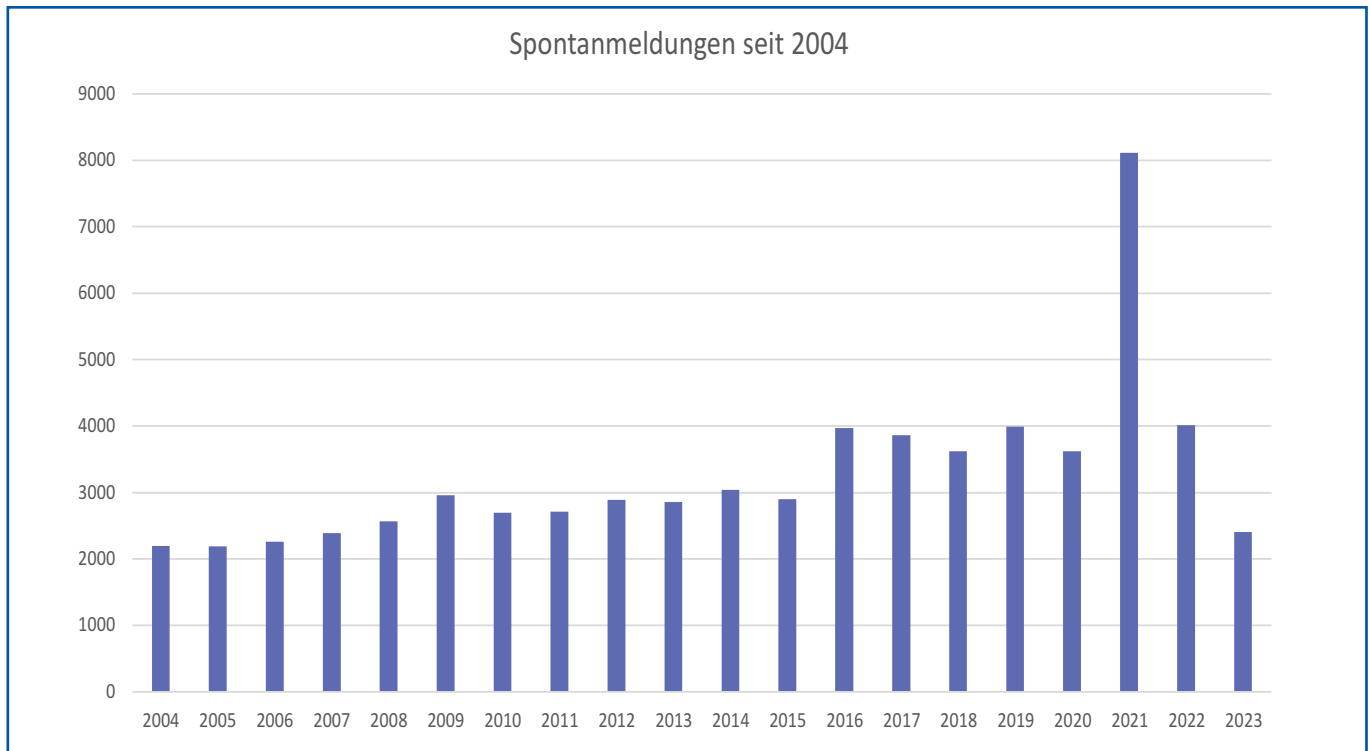


Abbildung 1: Fallmeldungen an die AkdÄ seit 2004

Beispiel 3:

Der AkdÄ wurde der Fall eines zweieinhalb Monate alten, ehemals frühgeborenen Mädchens gemeldet, das wegen einer Erkältung drei Tage lang dreimal täglich Xylometazolin-haltige Nasentropfen erhielt. Nachdem sie immer ruhiger geworden war und weniger getrunken hatte, wurde sie mit einer Körpertemperatur von 34 °C komatös und mit Apnoe-Phasen stationär aufgenommen. Nach viertägiger Behandlung konnte sie entlassen werden. Es wird vermutet, dass die Eltern nicht dreimal täglich einen Tropfen des Xylometazolin-Präparates verabreicht hatten, sondern versehentlich jeweils einen ganzen Pipettenhub.

Anlässlich dieses und ähnlicher Fälle nahm das BfArM Kontakt zum Hersteller auf, der zunächst die Anwendung von Otriven® gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen auf Kinder zwischen einem und zwei Jahren beschränkte und eine Kontraindikation für Kinder unter einem Jahr einführte (12). Inzwischen hat der pharmazeutische Unternehmer eine neue Applikationshilfe entwickelt, die für die Anwendung bei Säuglingen besser geeignet ist. Damit ist das Arzneimittel wieder für Kinder unter einem Jahr zugelassen (13).

Auch nach Abschluss des Projekts erfasst und bewertet die AkdÄ Fallberichte zu Medikationsfehlern im Rahmen ihrer Pharmakovigilanztätigkeit. Dabei geht es – wie schon im

¹² Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Information der AMK: Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen (Xylometazolin) bei Säuglingen unter einem Jahr kontraindiziert; Drug Safety Mail 2020-63; 12.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2020-63>.

¹³ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Information zu Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen (Xylometazolin): Neuer Dosiertropfer und Altersangabe; Drug Safety Mail 2022-23; 19.5.2022. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2022-23>.

Novellierung des Arzneimittelgesetzes:
neue Definition für Nebenwirkungen

Erster Leitfaden der AkdÄ: „Orale Antikoagulation
bei nicht valvulären Vorhofflimmern“

2012

2012

Projekt – nicht um die Identifizierung individueller „Schuldiger“, sondern um die Detektion von Fehlerquellen, die angegangen und behoben werden können, um zum Beispiel durch Information der Ärzteschaft und gegebenenfalls weitere Maßnahmen zukünftige Patientinnen und Patienten vor den gleichen Fehlern zu schützen (Beispiel 3).

Information der Ärzteschaft

Gemäß ihrem Statut informiert die AkdÄ als Ständiger Ausschuss der Bundesärztekammer die Ärzteschaft unabhängig zu Fragen der evidenzbasierten, rationalen und wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie, Fragen der Arzneimittelsicherheit und Arzneimitteltherapiesicherheit (14). Im Bereich Pharmakovigilanz nutzt die AkdÄ hierfür verschiedene Wege, wovon nachfolgend drei beschrieben werden.

In **Bekanntgaben im Deutschen Ärzteblatt** informiert die AkdÄ über vermutete neue Arzneimittelrisiken oder über besondere Aspekte bekannter Risiken. Dies kann fallbasiert erfolgen (Beispiel 1) oder basierend auf Informationen zu Arzneimittelrisiken anderer Autoren (Beispiel 4).

Beispiel 4:

Im Jahr 2019 informierte ein Rote-Hand-Brief über die Anwendungsbeschränkungen für systemisch wirkende Fluorchinolone. Hintergrund sind seltene, die Lebensqualität einschränkende und möglicherweise irreversible insbesondere muskuloskeletale und neuropsychiatrische Nebenwirkungen (15). Dennoch werden Fluorchinolone auch in Deutschland weiterhin häufig außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete angewendet (16). In einem zweiten Rote-Hand-Brief wurde daher im Juni 2023 an die Anwendungsbeschränkungen erinnert (17). Um deren Bekanntheit weiter zu erhöhen, informierte die AkdÄ die Ärzteschaft in einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt über das Thema: Systemisch wirkende Fluorchinolone sollten nur in den zugelassenen Indikationen und nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. In einigen der zugelassenen Indikationen sind Fluorchinolone nur als Mittel der letzten Wahl anzuwenden. Bei nicht schweren und selbstlimitierenden Infektionen sollten keine Fluorchinolone angewendet werden. Bei älteren Personen, Niereninsuffizienz, gleichzeitiger Kortikosteroidbehandlung und nach Organtransplantation ist Vorsicht geboten (18).

Der Newsletter **Drug Safety Mail** wird genutzt, um aktuelle Informationen zu Arzneimittelrisiken zeitnah zu verbreiten. Hierzu gehören z. B. Rote-Hand-Briefe; aber auch Informationen anderer Behörden oder bekannte Risiken, deren Relevanz durch gemeldete Fallberichte deutlich werden, können Anlass für Drug Safety Mails sein (Beispiel 5).

14 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Statut der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (in der Fassung der Beschlüsse des Vorstands der Bundesärztekammer vom 19.11.1993, 08.05.1994, 28.03.2003, 18.03.2005, 28.04.2017, 20.08.2020 und 16.09.2021). Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Kommission/Organisation/Statuten/Statut.pdf.

15 Zulassungsinhaber Fluorchinolone-haltiger Arzneimittel. Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolone-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen – Anwendungsbeschränkungen; Rote-Hand-Brief, 8.4.2019.

16 Ly NF, Flach C, Lysen TS, Markov E, van Ballegooijen H, Rijnbeek P et al. Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone-Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use: Post-Referral Prescribing Trends (Supplementary Material). *Drug Saf* 2023; 46(4):405–16. doi: 10.1007/s40264-023-01286-4.

17 Zulassungsinhaber Fluorchinolone-haltiger Arzneimittel. Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone-haltige Antibiotika – Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen; Rote-Hand-Brief, 7.6.2023.

18 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. UAW-News International: Anwendungsbeschränkung von Fluorchinolonen. *Deutsches Ärzteblatt* 2023; 120(41):A-1700-1701.

Umstrukturierung von AVP: die blauen Hefte werden kostenfrei online zur Verfügung gestellt

2014



Beispiel 5:

Anlässlich eines neuerlichen Berichts einer akzidentellen Überdosierung mit Methotrexat nach versehentlicher täglicher statt wöchentlicher Anwendung bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis erinnerte die AkdÄ in einer Drug Safety Mail an die notwendige, einmal wöchentliche Anwendung von Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen. Die betroffene Patientin war kürzlich in ein Seniorenheim umgezogen. Dies zeigt einmal mehr, dass an derartigen Schnittstellen besondere Sorgfalt erforderlich ist (19). Patientinnen und Patienten bzw. Pflegekräfte sollten nachdrücklich und ggf. wiederholt über die wöchentliche Dosierung und über Symptome der Überdosierung aufgeklärt werden (20).

Für den kostenfreien Newsletter können Interessierte sich [hier](#) anmelden.

In der Zeitschrift **Arzneiverordnung in der Praxis** wird in verschiedenen Rubriken regelmäßig über Arzneimittelrisiken informiert. In der Rubrik „Nebenwirkungen aktuell“ wird kurz und komprimiert an bekannte Risiken erinnert (Beispiel 6).

Beispiel 6:

Die AkdÄ erhält immer wieder Berichte atypischer Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin). Dieses Risiko ist im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern bekannt (21–23). Einige der Betroffenen in den gemeldeten Fällen waren jedoch akut schwer erkrankt (z. B. Myokardinfarkt) oder wurden operiert (z. B. elektive Hüftgelenkoperation). In solchen Fällen sollten SGLT-2-Hemmer pausiert und die Ketonkörperkonzentration überwacht werden, vorzugsweise im Blut (24).

Typisch für diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern sind normale oder nur gering erhöht Blutzuckerwerte. Die Symptome können unspezifisch sein wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, Durst, Atemprobleme, Verwirrtheit oder Schläfrigkeit. Gegebenenfalls sollte die Behandlung unterbrochen und ärztlicher Rat gesucht werden (25).

Die genannten Informationen sind kostenfrei auf der [AkdÄ-Webseite](#) abrufbar.

Zusammenfassung

Die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist nicht nur verpflichtend für Ärztinnen und Ärzte (2), sondern auch essenziell für die fortlaufende Bewertung des Sicherheitsprofils von Arzneimitteln. Alle Fallberichte an die AkdÄ werden wissenschaftlich bewertet und können Anlass für risikomindernde Maßnahmen, beispielsweise durch die AkdÄ oder die zuständigen Bundesoberbehörden, sein. Die AkdÄ informiert die Ärzteschaft über Risiken von Arzneimitteln mit verschiedenen Informationsformaten wie

19 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Überdosierung von Methotrexat durch versehentliche tägliche anstatt wöchentliche Gabe; Drug Safety Mail 2023-50; 17.10.2023. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/service/newsletter/newsletter-archiv/akdae-news/newsdetail/drug-safety-mail-2023-50>.

20 Zulassungsinhaber Methotrexat-haltiger Arzneimittel. Methotrexat: Maßnahmen zur Vermeidung von Dosierungsfehlern mit potenziell tödlichen Folgen bei der Anwendung von Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen; Rote-Hand-Brief; 25.11.2019.

21 Böhlinger Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten; Juli 2023.

22 AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten, Forxiga® 10 mg Filmtabletten; Februar 2023.

23 Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation Steglatro® Filmtabletten; November 2022.

24 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Nebenwirkungen aktuell: Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren. Arzneiverordnung in der Praxis 2023; 50(1):55–6.

25 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Information zu SGLT-2-Inhibitoren: Diabetische Ketoazidose bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen oder akut schwer erkrankt sind; Drug Safety Mail 2019-64; 19.11.2019. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2019-64>.

AkdÄ-Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern (gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit)



Beteiligung der AkdÄ am Jour Fixe zu Liefer- und Versorgungsengpässen beim BfArM

2015

2016

beispielsweise dem Newsletter „Drug Safety Mail“ und Bekanntgaben im Deutschen Ärzteblatt, die kostenfrei auf der [AkdÄ-Webseite](#) abrufbar sind.

Grundsätzlich können alle vermuteten Nebenwirkungen an die AkdÄ gemeldet werden. Von besonderer Relevanz sind Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind, schwerwiegende Nebenwirkungen und Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die erst neu auf dem Markt sind (siehe Leitfaden „Nebenwirkungen melden“ (26)). Für die Meldung steht ein [Meldeformular](#) auf der AkdÄ-Webseite zur Verfügung (siehe nächste Seite).

²⁶ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Nebenwirkungen melden: Ein Leitfaden für Ärzte; 1. Auflage, März 2019. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen_melden.pdf.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin
ursula.koerberle@baek.de

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

Nicole Bürger, Berlin

Barbara Kameni, Berlin

Piraye Knüttel-Özer, Berlin

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

Einführung des Logos „Blaue Hand“ zur Kennzeichnung von behördlich beauftragtem Schulungsmaterial

2017



Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Eingangsvermerk

(auch Verdachtsfälle) gemäß der Berufsordnung für Ärzte an die Bundesärztekammer
 Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
 Herbert-Lewin-Platz 1 • 10623 Berlin
 Fax: +49 30 400456-555 • Tel: +49 30 400456-500 • www.akdae.de
 Ausgefülltes Formular bitte an pharmakovigilanz@secure.baek.de senden.

Patient / in		Beobachtete unerwünschte Wirkung	
Initialen	Geburtsdatum		
Geschlecht	Schwangerschaft		
<input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> m	. Monat		
Gewicht	Größe	Aufgetreten am	
kg	cm	Dauer	

Arzneimittel (Genauere Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)	Applikation	Dosierung	Dauer der Anwendung		Indikation
			von	bis	
1					
2					
3					
4					
5					

↳ Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. 1 2 3 4 5 Bitte kreuzen Sie mind. 1 Arzneimittel an.

Krankheiten und andere anamnestische Besonderheiten
 (z. B. Allergien, Rauchen, Alkohol, Leber- / Nierenfunktionsstörungen, ggf. ICD-Codierung)

Relevante Untersuchungsergebnisse
 (z. B. Laborwerte mit Datum)

Maßnahmen / Therapie

Folgen der vermuteten UAW

Tod Sektion: j n

lebensbedrohend

ohne Schaden erholt

Krankenhausaufenthalt

Krankenhausaufenthalt verlängert

noch nicht erholt

bleibende Schäden oder Behinderung

medizinisch schwerwiegend

Sonstiges:

unbekannt

Therapieabbruch nach UAW

ja nein keine Angabe

Besserung nach Therapieabbruch

ja nein keine Angabe

Verschlechterung nach erneuter Gabe

ja nein keine Angabe

Das Beilegen des Arztbriefes und / oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich.

Unabhängig und aktuell – Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

AVP und Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

In AVP wird über anstehende Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ informiert. Zudem erscheinen auch Berichte von ausgewählten Vorträgen aus diesen Fortbildungen, um den Leserinnen und Lesern von AVP wichtige Informationen und „Neuigkeiten“ aus der Pharmakotherapie zur Verfügung zu stellen.

Luzar, K.

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

Seit über 20 Jahren bietet die AkdÄ regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen zu aktuellen arzneimittelbezogenen Themen an. Sie stellt damit wissenschaftlich fundierte, von wirtschaftlichen Interessen unabhängige Arzneimittelinformationen zur Verfügung und vermittelt Inhalte über eine rationale und sichere Arzneimitteltherapie. Die Veranstaltungen werden mit Fortbildungspunkten von der jeweiligen Ärztekammer anerkannt und in Zusammenarbeit mit Ärztekammern (ÄK) und Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) in unterschiedlichen Bundesländern durchgeführt. Die Auswahl der Vortragsthemen der rationalen Arzneimitteltherapie, der Arzneimittelsicherheit sowie der Arzneimitteltherapiesicherheit orientiert sich an den aktuellen Entwicklungen der Medizin und Pharmakotherapie. Auch Themenvorschläge der ÄK und KV werden einbezogen. Die einzelnen Vorträge werden von den Mitgliedern der AkdÄ und den Mitarbeitenden des Dezernats 6 der Bundesärztekammer vorgestellt.



Präsenz oder online – das ist hier die Frage

Vor der COVID-19-Pandemie fanden bundesweit Fortbildungen der AkdÄ statt: von der Nordseeinsel Norderney im Norden bis München im Süden, von Saarbrücken im Westen bis Dresden im Osten (Abbildung 1). In den Jahren 2020 bis 2022 wurden die Fortbildungsveranstaltungen online durchgeführt. Seit 2023 ist die AkdÄ bestrebt, wieder Fortbildungsveranstaltungen in Präsenz anzubieten. Allerdings hat die Pandemie dafür „gesorgt“, dass ein enormer technischer Fortschritt in den Bereich der ärztlichen Fortbildung eingezogen ist, der heute die bequeme Teilnahme online ermöglicht. Viele Ärztinnen und Ärzte bevorzugen dies, insbesondere aufgrund der besseren Vereinbarkeit mit Praxis-/Klinikalltag und Privatleben. Daher richtet sich die AkdÄ bei ihren Fortbildungsveranstaltungen nach den Wünschen der Kooperationspartner und bietet sowohl Online- und als auch Präsenzveranstaltungen an. Jede ÄK und KV ist dabei herzlich willkommen, sich mit dem Wunsch nach Fortbildungen zu Themen der Pharmakotherapie an die AkdÄ zu wenden.



Leitfaden der AkdÄ „Biosimilars“

5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie in Berlin

2017

2018



Abbildung 1: Die AkdÄ unterwegs für rationale und unabhängige Arzneimittelinformationen: Übersicht der Fortbildungsveranstaltungen der letzten 10 Jahren.

AkdÄ-Fortbildungstag

2019 organisierte die AkdÄ zum ersten Mal den „AkdÄ-Fortbildungstag“, der eine große positive Resonanz erfuhr. Aufgrund der COVID-19-Pandemie konnte diese Veranstaltung allerdings erst 2023 wieder stattfinden. Neben den Vorträgen bietet der Fortbildungstag die Möglichkeit zu Diskussion und Austausch mit den Referierenden vor Ort. Dieses Format soll jährlich fortgeführt werden – nach Möglichkeit in Präsenz. Der dritte AkdÄ-Fortbildungstag findet am 27.04.2024 in Berlin unter dem Motto „Rationale Pharmakotherapie – Unabhängige Arzneimittelinformationen“ statt.



Interprofessionelle Fortbildungsveranstaltung der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin

Zweimal jährlich – im Frühjahr und im Spätherbst – findet die gemeinsame Fortbildungsveranstaltung der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin statt mit dem Ziel, interprofessionelle Zusammenarbeit zu fördern. Die Veranstaltung im Herbst mit dem

Leitfaden der AkdÄ
„Nebenwirkungen melden“

Leitfaden der AkdÄ „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE“

2019

2019



Schwerpunkt „Arzneimittel“ wird in Kooperation mit der AkdÄ durchgeführt. Fester Bestandteil der Herbstveranstaltung ist der Vortrag der AkdÄ zu aktuellen Themen der Arzneimittelsicherheit. Im Jahr 2024 findet die Fortbildung am 12.06.2024 ([Programm](#)) und am 04.12.2024 in Kooperation mit der AkdÄ als Live-Online-Veranstaltung statt.

AkdÄ-Symposium beim Kongress der DGIM

Der jährliche Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Wiesbaden gehört zu den bedeutenden Fachkongressen der Inneren Medizin in Deutschland. Die AkdÄ erhält regelmäßig die Gelegenheit, dort ein Symposium durchzuführen, zuletzt im Jahr 2023.

Beiträge zu den Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

Die Vorträge der Fortbildungsveranstaltungen können auf der Homepage der AkdÄ abgerufen werden. Im umfangreichen Archiv sind auch Präsentationen aus früheren Jahren hintergelegt. Im Newsletter [AkdÄ-News](#) wird auf die Termine der kommenden Fortbildungsveranstaltungen hingewiesen, der [Fortbildungskalender](#) bietet einen umfassenden Überblick.



Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Karoline Luzar, Berlin
akdae-fortbildung@baek.de

2020

Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Stellungnahmen der AkdÄ zu Fragen der
Vergleichstherapie

2020

Beteiligung der AkdÄ am Beirat
nach § 52b Absatz 3b AMG zu
Liefer- und Versorgungsgängissen

In der Bibliothek

Drama in drei Sätzen

von Henry Pachtl

Personen: BIBLIOTHEKAR, PROFESSOR

Ein Fax vom Professor mit einer Liste von etwa 80 Literaturstellen ohne jegliche Kennzeichnung und der Anmerkung: „Bitte bis morgen besorgen“ erreicht nachmittags den Bibliothekar.

BIBLIOTHEKAR: „Herr Professor, ich glaube, Sie haben vergessen, die gewünschten Artikel zu markieren – bitte ergänzen Sie die Markierungen. Vielen Dank!“

PROFESSOR: „Ich habe nichts vergessen: Ich möchte alle Artikel lesen.“

BIBLIOTHEKAR: „–“



Abbildung 1: Drama in drei Sätzen
(illustriert von Karoline Luzar)

5. Aktionsplan AMTS (2021–2024)

Integration der Geschäftsstelle der AkdÄ
in die Dezernatsstruktur der BÄK

2021

2022

Solche Szenen sind für die Arbeit der AkdÄ nicht ungewöhnlich. Und auch wenn heute die Literaturbestellungen per E-Mail und nicht mehr per Fax eintreffen, sind die quantitativen Anforderungen an den Bibliothekar mitunter hoch. Die bereitgestellte Literatur ist Grundlage für die Erstellung von evidenzbasierten Informationen zu Nutzen und Risiken von Arzneimitteln wie Drug Safety Mails, „Neue Arzneimittel“ oder Leitfäden, die grundsätzlich eine umfassende Befassung mit der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz erfordern. Dafür werden systematische Literaturrecherchen in der medizinischen Fachliteratur konzipiert und durchgeführt, zahlreiche nationale und internationale Publikationen gesichtet und bewertet, in verschiedenen Datenbanken recherchiert. Des Weiteren werden die Mitglieder der AkdÄ als klinische Experten einbezogen. Damit möchte die AkdÄ zu einer evidenzbasierten medizinischen Versorgung mit Arzneimitteln beitragen, die sich nicht allein auf Meinungen und praktische Erfahrungen stützt, sondern auf objektive, wissenschaftlich erhobene und verlässliche Belege.

Redaktion AVP
AVP@baek.de



Abbildung 2: Ein kleiner Einblick in die AkdÄ-Bibliothek im Haus der BÄK

50. Sitzung der Koordinierungsgruppe AMTS

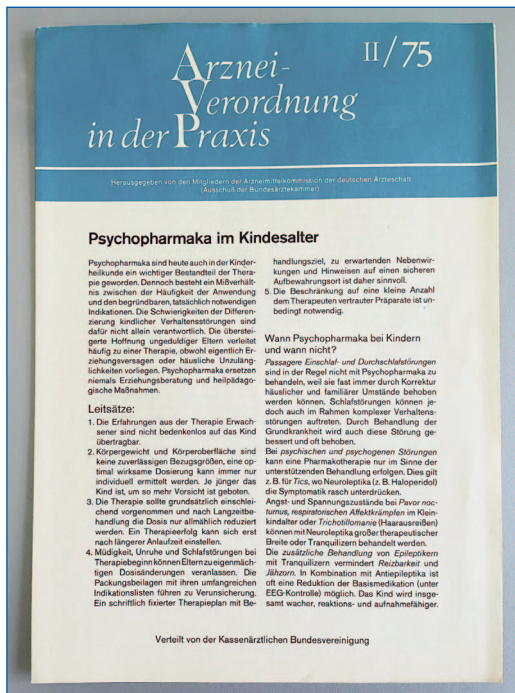
3. AkdÄ-Fortbildungstag in Berlin

2024

2024



Interessantes aus 50 Jahren AVP



Heft 2 / 1975

„Psychopharmaka im Kindesalter“: Die Leitsätze gelten heute weiterhin und zeigen auf, wie progressiv AVP schon in den 1970er Jahren war.

Heft 1 / 1977

„Einheitlicher Antikoagulantien-Ausweis“: Auch ohne das Logo „Blaue Hand“ durchaus als Vorreiter des heutigen Schulungsmaterials anzusehen, zu dem u. a. Patientenausweise gehören. Mehr Informationen: BfArM-Schulungsmaterial und PEI-Schulungsmaterial.



Heft 6 / 1977

„Partnerschaft: Ärzte-Arzneimittelkommission“: Auch heute, fast fünf Jahrzehnte später, berät die AKdÄ die Ärzteschaft in Fragen der rationalen Arzneimitteltherapie und der Arzneimittelsicherheit. Und genau wie damals „braucht“ sie dafür Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Hinweise auf Probleme im täglichen Umgang mit Arzneimitteln und Vorschläge für interessante Themen.

SONDERDRUCK „DEUTSCHES ARZTEBLATT – ÄRZTLICHE MITTEILUNGEN“
7. Jahrgang / Heft 2, S. 285, 3. Juli 1976 / Postfachpost Köln – Nachdruck – auch auszugsweise – photographische Wiedergabe und Übersetzung nur mit Genehmigung der Deutschen Ärzte-Verlag GmbH, 6000 Köln 40 (Lübberich Postfach 42 44)

Die ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ARZTESCHAFT GIBT BEKANT:

Einheitlicher Antikoagulantien-Ausweis

Der Antikoagulantien-Ausweis gibt, insbesondere in Notfällen, dem nichtbehandelnden Arzt Auskunft über die bei dem Patienten vorgenommene Gerinnungshemmung und berät ihn über die therapeutischen Möglichkeiten. Der Ausweis dient der Kontrolle und laufenden Dokumentation der Antikoagulantien-Therapie und gibt dem Patienten Hinweise, wie er sich im Alltag und bei Notfällen verhalten soll.

Der Patient, der den bisher üblichen Ausweis sorgfältig studiert und unter Umständen seine Angehörigen vom Inhalt unterrichtet hat, konnte irrtümlich annehmen, daß alle bisher im Ausweis angeführten Maßnahmen bei Unfällen und anderweitig verursachten Blutungen unbedingt durchgeführt werden müßten.

➤ Deshalb hat ein Sachverständigenausschuß der Arzneimittelkommission (Prof. Dr. R. Marx, I. Medizinische Universitätsklinik München; Prof. Dr. K. Schimpf, Rehabilitationsklinik Heidelberg [mit Hämophiliezentrum] der Stiftung Rehabilitation; Prof. Dr. E. Wenzel, Abteilung für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universität des Saarlandes; Privatdozent Dr. D. Böttcher, Blutgerinnungslabor der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg, und Dr. E. Zimmermann, Blutgerinnungslabor der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg) zusammen mit den Sachverständigen derjenigen Herstellerfirmen, die Antikoagulantien-Ausweise herausgeben, den Ausweistext überarbeitet und im unten wiedergegebenen Wortlaut vereinheitlicht.

➤ Auf den Hinweis an den Patienten, ständig Vitamin K₁ zur Injektion mit sich zu führen, wurde verzichtet; für diejenigen Fälle, in denen der Antikoagulantientherapie durchführende Arzt es für nötig hält, wurde dem Hersteller nahegelegt, eine stoßsichere Einzelpackung mit der erforderlichen Dosis zu entwickeln, da das Mitführen der kleinsten bis jetzt verfügbaren Packung mit drei Ampullen, besonders bei sportlicher Kleidung, auf Schwierigkeiten stößt.

Zur Beachtung

1. Dieser Ausweis ist jedem behandelnden Arzt und Zahnarzt vorzulegen.
2. ... führt zu einer Verminderung der normalen Blutgerinnungsfähigkeit. Hierdurch kann die Bildung von Blutgerinnseln (Thrombosen) weitgehend verhindert werden.
3. Die Einnahme der Tabletten darf nur in der vom Arzt angegebenen Dosis erfolgen; eigenmächtige Erhöhung der täglichen Tablettenmenge ist unbedingt zu unterlassen. Die vom Arzt angeordneten Termine zur Blutuntersuchung müssen im Interesse einer optimalen Behandlung pünktlich eingehalten werden. Wird eine Blutkontrolle veranlaßt, dürfen die Tabletten nur dann weiter eingenommen werden, wenn dies angeordnet wird.
4. Durch die Wirkung der Tabletten können kleinere allmähliche Verletzungen länger als normal bluten. Bei allen stärkeren Blutungen (Unfälle) oder akut notwendigen Operationen (auch Zahnextraktionen) ist unbedingt der Arzt über die Behandlung mit ... zu verständigen. Bei größeren Blutungen stehen mit Plasmaprodukten und Vitamin K wirksame Gegenmittel zur Verfügung.
5. Der Arzt, der die Behandlung mit ... durchführt, ist sofort zu verständigen, wenn es zu Blutungen (z. B. Nasen, Darm, Blasen) sich eine Gelbsucht einstellt oder andere Erkrankungen auftreten, die Betruhe erforderlich machen.
6. Die Einnahme zusätzlicher Medikamente, wie sie in Apotheken und Drogerien auch ohne Rezept zu erhalten sind (z. B. Schmerz-, Abführ-, Stärkungsmittel, Vitamin-Kombinationen etc.), darf nur nach Absprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen.
7. Die Lebens- und Ernährungsweise sollte möglichst gleichbleibend sein. „Obst- und Gemüsetage“ sind ohne ärztliche Anweisung genauso zu unterlassen wie übermäßiger Genuß fetthaltiger Speisen oder von Alkohol.

Dieser Patient stellt unter ambulanten Antikoagulantienbehandlung mit ...

Anschrift des behandelnden Arztes/Klinik:

Vorwahl/Telefon:

Adresse des Patienten:

Name:

Vorname:

Wohnung:

Diagnose:

1. Bei Zwischenfällen ist, wenn möglich, sofort der behandelnde Arzt unter oben angegebener Telefonnummer anzurufen.
2. Wenn notwendig sollten Maßnahmen zur sofortigen Normalisierung der Hämostase (z. B. Prothrombin-konzentrate) oder bzw. zur Blutstillung (z. B. Dextran) durchgeführt werden.
3. Sind Prothrombinkonzentrate nicht verfügbar, kann bei bevorstehendem längerem Transport errogen werden, durch langsame i. v. Injektion von 10-20 mg Vitamin K₁ die Normalisierung der Blutgerinnung einzuleiten, die in 3-6 Stunden zu erwarten ist.
4. Intramuskuläre Injektionen sind bei Patienten unter Antikoagulantientherapie zu vermeiden. Intravenöse und subkutane Injektionen können vorgenommen werden.

... Name des Präparates

Heft 5 / 1982

„Was hat der „Normalverordner“ in der Feder?“: Oder: welche Fertigarzneimittel wurden 1981 am häufigsten verordnet? Zum ersten Mal gab es 1982 öffentlich zugängliche Zahlen über die Verordnungen der kassenärztlichen Ärzteschaft in der Bundesrepublik. Diese Veröffentlichungen im Rahmen des GKV-Arzneimittelindex sollten eine wirtschaftliche Verordnungsweise fördern. Besonders erstaunt dabei aus heutiger Sicht die dritte und vierte Platzierung von Adumbran (Oxazepam) und Lexotanil (Bromazepam) in der Verordnungshäufigkeit. Die höchsten Ausgaben entfielen allerdings auf Analgetika und Antirheumatika.

Arznei-Verordnung

Archiv-Exemplar
in der Praxis

Herausgegeben vom Arzneimittel-Informationsdienst e.V.,
wissenschaftliche Verantwortung für den Inhalt: Die Mitglieder der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft (Fachauschuß der Bundesärztekammer)

S. 38
Starmittel
S. 40 Nervenschädi-
den S. 42 Arzneiqualität

5/82

Was hat der 'Normalverordner' in der Feder?

Welche Arzneimittel man selbst verordnet, glaubt man meist recht genau zu wissen. Doch waren selbst erfahrene Kollegen, die alle von ihnen verordneten Präparate eine Zeitlang aufgezeichnet hatten, über die Vielfalt überrascht. Von den für Regreßzwecke mit EDV erstellten Verordnungsübersichten einiger Prüfungsausschüsse abgesehen, muß sich der niedergelassene Arzt nach wie vor selbst einen Überblick über seine Verordnungstätigkeit schaffen. Die Mühe lohnt sich aber, wie viele Kollegen, die das bereits getan haben, bestätigen. Notizen über einige für die Saison repräsentative Quartale sind ein guter Maßstab der eigenen Verordnungstätigkeit und geben Hinweise, diese möglicherweise zu verbessern. Das eigene Verordnungsspektrum kann mit demjenigen anderer Kollegen verglichen und offene Fragen z.B. auf Fortbildungsveranstaltungen diskutiert werden.

Wenn auch der niedergelassene Arzt das eigene Verordnungsspektrum noch selbst erheben muß, stehen

ihm jetzt in Form des „GKV^{a)}-Arzneimittelindex“ erstmals öffentlich zugängliche Zahlen über die Verordnung aller kassenärztlichen Kollegen in der Bundesrepublik zur Verfügung. Die Federführung liegt beim Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO), der Index geht auf eine Vereinbarung der Spitzenverbände der Krankenkassen, der Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretung Deutscher Apotheker/Deutscher Apothekerverein sowie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung aus dem Jahre 1980 zurück. Ziel der Vereinbarung war es, dem Kassenarzt eine bessere Information an die Hand zu geben, die geeignet ist, eine wirtschaftliche Verordnungsweise zu fördern. Deshalb sollten die Aussagen aus den Daten des Index in erster Linie Berücksichtigung bei der Gestaltung der ärztlichen Fortbildung finden. Er enthält jedoch auch für die individuelle Verordnungstätigkeit wichtige Informationen, auf die wir Sie hinweisen wollen.

a) GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

Dieses Heft ist umweltfreundlich auf wiederaufbereitetem Altpapier gedruckt.

Tabelle 1: Führende Fertigarzneimittel nach Verordnungshäufigkeit Januar bis September 1981

Rang	Name	Verordnungen in Tausend	Anteil an allen Verordnungen in Prozent
1	Novodigal	8 052,6	1,4
2	Lanitop	6 497,9	1,1
3	Adumbran	4 588,6	0,8
4	Lexotanil 6	4 200,4	0,7
5	Briserin	4 106,1	0,7
6	Euglucon	3 887,0	0,7
7	Otriven	3 766,1	0,7
8	Novalgin	3 685,3	0,6
9	Voltaren	3 488,9	0,6
10	Gelonida	3 482,6	0,6

Quelle: GKV-Arzneimittelindex

Antibiotika mit 1,9% aller Verordnungen.

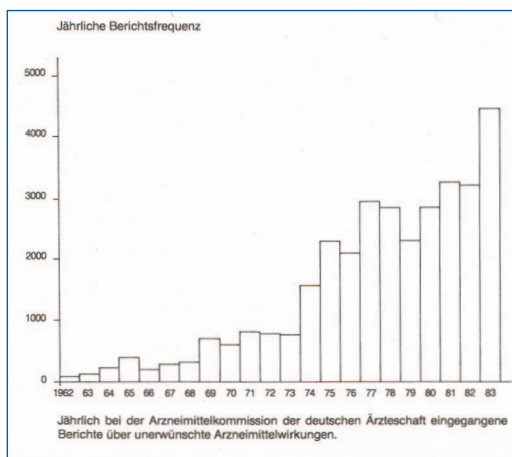
Verordnungskosten
Nach den verursachten Kosten geordnet stellt sich die Verordnungssituation allerdings recht anders dar:

Tabelle 2: Die nach Verordnungskosten in der GKV führenden Fertigarzneimittelgruppen Jan.-Sept. 1981

	DM
1. Analgetika, Antirheumatika	1.033.320.200,-
2. Psychopharmaka	692.591.400,-
3. Durchblutungsfördernde Mittel	582.245.000,-
4. Magen-Darm-Mittel	575.748.200,-
5. Koronarmitel	492.899.100,-
6. Antihypertonika	490.602.800,-
7. Kardiaka	441.764.500,-
8. Antidiabetika	427.288.100,-
9. Dermatika	421.546.500,-
10. Venermittel	407.601.000,-

Quelle: GKV-Arzneimittelindex

Verordnungshäufigkeit (Tab. 1)
Für die Praxis ist jedoch die Verordnungshäufigkeit einzelner Fertigarzneimittel am wichtigsten: 2 Herzglykoside führen mit zusammen 2,5% aller Verordnungen: Novodigal® und Lanitop®, d.h. β-Acetyldigoxin und Metildigoxin. Abgesehen davon, daß sich die Bundesrepublik um den Faktor 8,8 von demjenigen Land mit der niedrigsten Verordnung von Digitalisglykosiden von 10 westeuropäischen Ländern unterscheidet¹, ist diese Position typisch für das „Markenbewußtsein“ der verordnenden Ärzte. Obwohl es eine Reihe pharmazeutisch einwandfreier Fertigarzneimittel gibt, die β-Acetyldigoxin in gleicher Dosierung und ausreichender pharmazeutischer Qualität enthalten, ist nur ein solches (Digotab®) in 286. Position unter den ersten 500 meist verordneten Präparaten zu finden. Wenn auch Fachleute betonen, daß substituierte Derivate des Digo-



Heft 8 / 1983

„Jährliche Berichtsfrequenz“: Im letzten Heft des Jahres 1983 findet sich eine Zusammenstellung der jährlichen Berichtsfrequenz, also der seit 1962 an die AkdÄ gemeldeten Verdachtsberichte von Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Auch heute ist die ärztliche Meldung von Nebenwirkungen essenziell und unersetzlich zur Steigerung der Arzneimittelsicherheit und Verbesserung der Patientensicherheit. Daher gilt es weiterhin: Melden Sie bitte Nebenwirkungen und Medikationsfehler an die AkdÄ!

ter Therapie mit den genannten oder verwandten Lipidsenkern eine regelmäßige klinische (Muskelschmerzen, Muskelschwäche) und laborchemische (CK-Aktivität, Serumkreatinin) Kontrolle auf das den Patienten gefährdenden muskulären und renalen Nebenwirkungen erfolgen. Noch wichtiger erscheint es, das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Lipidsenkern bei Patienten mit Niereninsuffizienz kritisch abzuwägen, um so mehr als noch keine gesicherten Erkenntnisse über die Verbesserung der Langzeitprognose bei Patienten mit Hyperlipidämien bei Niereninsuffizienz vorliegen. Eine Indikation für die genannten Arzneistoffe bei Niereninsuffizienz besteht unserer Meinung nach nur bei schwersten, anderweitig nicht zu beeinflussenden Hyperlipidämien und bei auf die Hyperlipidämie zurückzuführenden schweren Komplikationen, wie sie z.B. bei einigen familiären Formen der Hyperlipidämie auftreten.

Dr. med. K. W. Rumpf
Nephrologische Abteilung
der Medizinischen
Universitätsklinik
Robert-Koch-Strasse 40
3400 Göttingen

Was Sie den Pharmareferenten fragen sollten?

- 1) Bei welchen Krankheiten soll das neue Präparat eingesetzt werden? Handelt es sich um Krankheiten, die bisher medikamentös nicht, nur unzureichend oder nur mit erheblichen Nebenwirkungen beeinflussbar waren?
- 2) Läßt sich das neue Präparat im Hinblick auf chemische Struktur oder Wirkungsmechanismus mit bekannten Arzneimitteln vergleichen?
- 3) Wann darf das angebotene Präparat nicht verordnet werden und welche möglichen Gefahren können mit der Anwendung verbunden sein (Kontraindikationen, insbesondere Schwangerschaft, Interaktionen, Verkehrssicherheit)?
- 4) Was muß auf Grund des Wirkungsmechanismus und der Wirkungsdauer beachtet werden bei der Dosierung bei älteren Patienten, Kindern, bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei Lebererkrankungen oder bei Stoffwechselstörungen?

5) Welche Kontrollen (Laboruntersuchungen) sind vor und im Verlauf der Behandlung unbedingt notwendig?

6) Ist das angebotene Präparat in anderen Ländern im Handel? Wo, wie lange, für welche Indikationen?

7) Bei Kombinationspräparaten:
a) Sind alle Bestandteile zur therapeutischen Wirkung nötig?
b) Ist das Dosierungsverhältnis für nahezu (ca. 90%) alle Patienten optimal?
c) Welche Vorteile bietet diese hier gewählte Kombination?
d) Wann darf dieses Kombinationspräparat nicht angewendet werden? Mit welchen möglichen Gefahren bzw. Nebenwirkungen muß gerechnet werden?

8) Welche neutrale Stelle überprüft regelmäßig die pharmazeutische Qualität und, wo nötig, die biologische Verfügbarkeit?

9) Was kostet eine mittlere Tagesdosis?

10) Gibt es eine „Gebrauchsinformation für Fachkreise“?

Welche Medikamente haben ein Mißbrauchspotential?

Der 87. Deutsche Ärztetag in Aachen hat sich am 16. Mai 1984 gänztägig mit dem Problem des Medikamentenmißbrauchs und -Abhängigkeit befaßt.

„Arzneiverordnung in der Praxis“ bringt im nächsten Heft eine zweite Liste von Medikamenten mit Mißbrauchspotential die von der „Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren“ durch die Professoren Gerchow, Keup, Poser, Schrappe † und Herrn H. Ziegler zusammengestellt wurde.

Wir danken der „Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren“ für die freundliche Nachdrucklaubnis und unseren Mitgliedern den Professoren Keup, Poser für ihre Beratung.

In diesem Heft finden Sie bereits eine Übersichtstabelle der Arzneimittelgruppen mit Suchtpotential. Eine ausführliche Broschüre „Medikamentenabhängigkeit – eine Information für Ärzte – können Sie von der „Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren“, Westring 2 in 4700 Hamm 1, kostenlos anfordern.

Heft 3 / 1984

„Was Sie den Pharmareferenten fragen sollten?“: Auch wenn diese „Checkliste“ zum damaligen Zeitpunkt sicherlich einzigartig und sehr hilfreich war, am besten ist es: Lassen Sie den Pharmareferenten / die Pharmareferentin erst gar nicht rein! Eine rationale Arzneimitteltherapie setzt unabhängige und transparente, evidenzbasierte Arzneimittelinformation voraus.

Heft 5 / 1985

„Was kann der Patient zur Prophylaxe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beitragen?“: Die 1985 aufgestellten „10 Gebote“ sind heute auch noch hilfreich, um adäquate Arzneimitteltherapiesicherheit zu gewährleisten.

Nachtrag zu „Heuschnupfen – was tun?“ AVP 3/85
Cromoglicinsäure-Augentropfen 2% gibt es auch als duracroman® und Vividrin® Augentropfen. 5 ml duracroman® Augentropfen kosten DM 6,85; 7 ml Vividrin® Augentropfen DM 9,80; 10 ml Opticrom® Augentropfen DM 35,85; 10 ml duracroman® Augentropfen dagegen DM 12,-.

Was kann der Patient zur Prophylaxe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beitragen?

1. Der Patient muß wissen, daß fast jede wirksame Therapie auch unerwünschte Wirkungen hat.
2. Der Patient muß den Arzt über alle früheren unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterrichten.
3. Der Patient darf dem Arzt besondere Umstände, die zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen können, nicht verschweigen (z. B. Schwangerschaft, Alkoholkrankheit, Drogenabhängigkeit, Selbstmedikation, besondere Diät).
4. Der Patient soll Arzneimittel genau nach Anweisung des Arztes einnehmen und keine eigenen Dosisänderungen vornehmen und insbesondere das Medikament nicht eigenmächtig absetzen.
5. Der Patient soll jedem Arzt die von anderen Ärzten verordneten Arzneimittel mitteilen.
6. Der Patient soll die Packungsbeilage sorgfältig durchlesen und den Arzt nach allem, was nicht verstanden wurde, fragen.
7. Der Patient soll auf Frühsymptome von unerwünschten Arzneimittelwirkungen achten und ggf. den Arzt anrufen.
8. Der Patient soll alle ungewöhnlichen Beobachtungen während der Arzneieinnahme sofort dem Arzt mitteilen.
9. Der Patient soll die Aufbewahrungshinweise ihm verordneter Arzneimittel beachten und kein Arzneimittel jenseits des Verfalldatums einnehmen.
10. Der Patient soll kein ihm oder seinen Familienangehörigen früher verordnetes Arzneimittel erneut ohne ausdrückliche Anweisung des Arztes verwenden bzw. an Dritte weitergeben.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft veranstaltet seit mehreren Jahren auf den großen, überregionalen Fortbildungsveranstaltungen Seminare zur rationalen und risikoarmen Arzneitherapie. Auf der diesjährigen „Therapiewoche“ in Karlsruhe war die „Prophylaxe unerwünschter Arzneimittelwirkungen“ das Thema. Die vorstehenden „10 Gebote“ für den Patienten beschlossen den Beitrag „Was kann der Patient zur Prophylaxe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beitragen?“.

Redaktion: Dr. med. Karl H. Kimbel,
Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Warn-Signale
 („Sentinel Health Events“)

Unbedingt Aufmerksam Werden,
denn die hier gebotenen Informationen sind
Unerwartet Aber Wichtig

Mitteilungen, die wie ein Wachposten ein Warnsignal abgeben, angloamerikanisch „Sentinel Health Events“, können dem Arzt blitzartig Hinweise zur Klärung diagnostischer oder therapeutischer Problemfälle geben. Darüber hinaus hofft die Arzneimittelkommission durch die Publikation einzelner Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), alle Kolleginnen und Kollegen anzuregen, ihr ähnliche Beobachtungen oder auch andere ungewöhnliche Medikamentenreaktionen mitzuteilen.

Heft 1 / 1994

„Warn-Signale („Sentinel Health Events“): Auch wenn wir diese Rubrik nicht mehr führen, staunen wir schon über den Einfallsreichtum und das wunderbare „Buchstabenspiel“ des AVP-Redaktionskollegiums der 90er Jahre. Nebenwirkungen (synonym unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) lassen uns aber weiterhin **Unbedingt Aufmerksam Werden** und wir berichten in AVP über die **Unerwarteten Aber Wichtig** (Fallberichte) sowie aber auch über die bereits Bekannten aber in der Praxis **Nicht Wahrgenommenen** (Nebenwirkungen aktuell).

Wieviel Zink braucht der Mensch?

Vor kurzem fiel uns auf, dass gute Freunde, eigentlich ganz kritische Menschen, von einer Fressstörung und auch einem Talkshow-Auftritt eines Arztes sehr beeindruckt, Zink-Präparate kaufen. Unser örtlicher Apotheker konnte gar nicht so schnell liefern, wie die Mittel nachgefragt wurden. Daher hier eine kurze Information:
Zink gehört zu den lebensnotwendigen Spurenelementen, die in der täglichen Nahrung vorhanden sein müssen. Die Zinkaufnahme und Zinkausscheidung sind reguliert, ohne dass die genaue Schritte im Einzelnen bekannt sind. Zink ist eine Komponente für eine Reihe lebensnotwendiger Enzyme.
Für Patienten, die vollständig parenteral ernährt werden müssen, ist die Gabe von Zink in der Infusionslösung essentiell. Zinkmangel wurde beobachtet bei Menschen, die keinerlei tierisches Ei-

weiß zu sich nehmen. Anders verhält es sich bei Personen mit normaler mütterlicher Ernährung. Hier tritt kein Zinkmangel auf.
Die derzeit empfohlene tägliche Zufuhr beträgt für Säuglinge bis zu 1 Jahr 1-2 mg Zink und steigt auf einen Bedarf von 7 mg für weibliche und 10 mg für männliche Erwachsene an. Für Schwangere werden 10 mg, für Stillende 11 mg Zink pro Tag empfohlen. Diese Menge wird mit einer normalen Mischkost vollständig abgedeckt. Ein Zinkzusatz zur Nahrung ist also nicht notwendig.

Prof. Dr. med. Ursula Gerdert-Remy
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Thielallee 88-92, 14195 Berlin

FAZIT

Die große Beliebtheit, deren sich Zinkpräparate derzeit beim Laienpublikum erfreuen, ist nicht rational begründet. Diese Zinkpräparate führen erfahrungsgemäß nach heutigem Wissensstand zu keinem gesundheitlichen Schaden.

Heft 3 / 2001

„Wieviel Zink braucht der Mensch?“. Das fragen wir uns auch heute noch. Zinkpräparate erfreuen sich auch 20 Jahre später immer noch einer großen Beliebtheit. Die rationale Begründung und aussagekräftige Daten fehlen allerdings weiterhin.

Heft 3 / 2003

„Medikamentöse Behandlung des Tinnitus wissenschaftlich nicht gesichert“. Noch eine Tatsache, die sich in den vergangenen 20 Jahren nicht geändert hat. Der Leidensdruck der Betroffenen ist nachvollziehbar, aber auch heute erfolgt die medikamentöse Behandlung von Tinnitus ohne jegliche Evidenzbasis.

Zitate

Medikamentöse Behandlung des Tinnitus wissenschaftlich nicht gesichert

Im New England Journal of Medicine erschien ein Übersichtsartikel (1), der das derzeitige Wissen über den Tinnitus zusammenfasst. Die Autoren betonen, dass die FDA (Food and Drug Administration) bisher kein Mittel zur Behandlung des Tinnitus zugelassen hat. Eine Übersichtsarbeit über 69 randomisierte klinische Studien schloss mit der Feststellung, dass es bis heute keine medikamentöse Behandlung gäbe, die als allge-

mein etabliert angesehen werden könne und eine reproduzierbare langfristige Reduktion des Leidens bewirke. Speziell führen die Autoren auf, dass Ginkgo biloba sowie Akupunktur nutzlos seien. Auch Benzodiazepine sind nicht wirksam. Immerhin kann bei Patienten, die einen Tinnitus haben und bei denen eine Depression und eine Schlaflosigkeit im Vordergrund stehen, die Behandlung mit Antidepressiva verschrieben werden.

Neuerdings werden von der Universität Trier Trainingsprogramme (auch per CD-ROM) angeboten, die helfen sollen, mit dem Ohrgeräusch umzugehen.

Literatur

1. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RP: Tinnitus. N Engl J Med 2002; 347: 904-910.

Heft 3 / 2004

„Langzeittherapie der Osteoporose: Wie lange muss therapiert werden?“. Die Frage ist aktueller denn je, daher werden wir uns in einer der nächsten AVP-Ausgaben des Themas annehmen.

Langzeittherapie der Osteoporose: Wie lange muss therapiert werden?

Aktuelle Situation
Jeder Arzt weiß, dass die Osteoporose eine chronische Knochenkrankung ist, deren adäquate Betreuung ein Langzeit-

konzept voraussetzt. Für die bei der Osteoporose verwendeten Arzneimittel gilt weiterhin die optimale Versorgungsdauer der Antiosteoporotika zur Prävention und Therapie ist unbekannt (1); übliche Verschreibungszeiträume sind drei bis vier Jahre. Nimmt man das Beispiel der „ältesten“ antiresorptiven

FAZIT

Auch bei (begründet!) mehrjähriger, über die üblichen drei bis vier Jahre hinausgehender Therapie mit potenten Bisphosphonaten (hier: Alendronat) muss nicht mit theoretisch befürchteten unerwünschten Folgen am Knochen („frozen bone“ im Sinne der aufgehobenen Reaktionsfähigkeit auf Umbauzeile und hierdurch erhöhter Frakturanfälligkeit) oder anderwärts im Organismus gerechnet werden. Dass der Arzt beim Betreten von Neuland (Therapie jenseits der hier vorgestellten zehn Jahre!) unvermindert wachsam bleiben muss, versteht sich von selbst. Als schwierigste Frage bleibt offen: Wie lange muss therapiert werden bzw. wie lange ist es sinnvoll?

Heft 4 / 2008

„Zehn Leitfragen an den Pharmareferenten zur Interpretation klinischer Studien“. Die Besuche der Pharmareferenten haben auch in den 2000er Jahren die AVP-Redaktion „beschäftigt“. Die Ärzteschaft mit praktischem „Werkzeug“ auszustatten, verzerrte Arzneimittelinformationen erkennen zu können, ist eines der Ziele der AkdÄ seit ihrer Gründung. Dazu stellt die AkdÄ zahlreiche Informationsprodukte zur Verfügung und führt Fortbildungen durch.

Editorial

Zehn Leitfragen an den Pharmareferenten zur Interpretation klinischer Studien

Die Flut medizinischer Informationen scheint immer größer zu werden, wobei mit der Quantität die Übersicht verloren geht. Für 2007 findet sich in Medline über 11.000 randomisierte klinische Studien, allein für den Bereich der Onkologie über 2.500 Metaanalysen (Cochrane), Journal Clubs oder Leitlinien wie die Therapiempfehlungen der AkdÄ bieten eine Orientierung. Randomisierte klinische Studien (RCT) werden auch im Pharmamarketing genutzt, insbesondere wenn (einzelne) Ergebnisse und deren (selektive) Darstellung in einem vernehmlichen Einsatz eines Präparates führen können (1). RCTs zu lesen und zu interpretieren ist zeitaufwendig. Leitfragen, die auch gegenüber dem Pharmareferenten formuliert werden sollten, können bei der Entscheidung helfen, ob es sich lohnt, eine Studie zu lesen. Wer die richtigen Fragen stellt, wird von Werbeaussagen nicht so schnell überrumpelt.

nachgehe, ob AT-Antagonisten einen Vorteil gegenüber ACE-Hemmern bieten, brauche ich eine Studie, die einen Vergleich zu einem Kalziumantagonisten untersucht, nicht zu lesen.

2) Ist der Endpunkt der Studie klinisch relevant?

Der Patient möchte länger leben und nicht anstelle eines Herzinfarktes einen Schlaganfall erleiden. Bei der Definition eines (primären) Endpunktes einer Studie sollen harte Endpunkte im Vordergrund stehen. Idealerweise verlängert eine Therapie die Lebenszeit oder das Auftreten von Spätkomplikationen. Die Beeinflussung von Laborparametern ist nur klinisch relevant, wenn eine kausale Verknüpfung zu einem harten Endpunkt gegeben ist. Die Blutdrucksenkung mit dem Alphablocker Doxazosin führte in der ALLHAT-Studie zu vermehrten Schlaganfällen und kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur Chlorthalidon-Behandlung (4). Der Parameter Blutdrucksenkung war hier also nicht mit einem klinischen Überlebensvorteil verbunden.

1) Welche klinisch relevante Frage beantwortet die Studie?

Die Formulierung einer beantwortbaren klinischen Frage ist der erste von fünf Schritten der evidenzbasierten Medizin (2). Die allgemeine Formulierung „Welchen Effekt hat die Intervention A im Vergleich zur Intervention B beim Patienten X für die Zielgröße Y“ lässt sich auch auf RCTs anwenden, um die klinische Fragestellung der Studie zu formulieren. Zum Beispiel: Welchen Effekt hat die ergänzende Therapie mit Valartan im Vergleich zur ergänzenden Therapie mit Amlodipin bei über 50-jährigen Hypertonikern mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf kardiale Komplikationen (3)? Mit wenig Übung lässt sich die Frage aus Überschrift und Abstract herauslesen. Auf diese Art kann der Leser schnell entscheiden, ob die Studie überhaupt von Interesse ist. Wenn ich der Frage

3) Wie sind die Studienteilnehmer charakterisiert? Werden Patientengruppen von der Studie ausgeschlossen?

In klinischen Studien der Phase III und IV werden Studienteilnehmer mit einem charakteristischen Krankheitsbild eingeschlossen. Klinische Studien und Leitlinien werden gelegentlich kritisiert, weil der „Durchschnittspatient“ der Studie nicht dem Patienten in der Praxis entspricht. Beispielsweise beziehen nur wenige Studien gezielt ältere, multimorbide Patienten mit ein. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus dem künstlichen Rahmen der klinischen Studien in die Praxis ist begrenzt. Dies sollte jedoch nicht dazu führen, ein Studienergebnis als unbrauchbar zu qualifizieren.

In klinischen Studien können Patientengruppen ausgeschlossen werden, wenn zum Beispiel Nebenwirkungen erwartet werden. So wurden bei den Zulassungsstudien für Rimabrutin Patienten mit substantiellen neurologischen oder psychologischen Erkrankungen ausgeschlossen (z. B. in 7 und 8). Entsprechend sind depressive Erkrankungen und Stimmungslagerungen mit depressiven Symptomen zu einer Kontraindikation bei der Anwendung des Arzneimittels geworden.

4) Hat die Vergleichsgruppe eine angemessene Therapie erhalten?

Randomisierte klinische Studien werden konzipiert, um die Wirksamkeit einer (neuen) Therapie im Vergleich zu einer Placebotherapie zu zeigen oder um die Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu einer Standardtherapie zu demonstrieren.

Der Standard sollte dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen.

Heft 3/2009 und Heft 1/2011

„Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet“ und „Primärprävention mit Statinen – Dejavu-Erlebnisse“: DAS pharmakotherapeutische Thema der letzten 30 Jahre! Darüber wird auch heute noch diskutiert und gestritten. Angesicht aktueller gesundheitspolitischer Entwicklungen empfiehlt sich ein Blick in den AkdÄ-Leitfaden „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“, der eine evidenzbasierte Unterstützung für eine gut begründete Auswahl bei Lipidsenkern bietet.

Das aktuelle Thema

Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet

In „Deutsches Ärzteblatt“ (Jg. 105, Heft 47, 21. November 2008, Ausgabe A, Seite 2492 „Statin senkt Mortalität auch bei normalem Cholesterinspiegel“) wurde von „rme“ die JUPITER-Studie unter anderem mit den Worten kommentiert: „Die Statintherapie senkte die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse somit hochsignifikant (p < 0,00001) um 44 Prozent.“

Seit der Finanzkrise wissen nicht nur Börsianer, dass so etwas mit Leerverkauf bezeichnet werden kann. Bei diesen 44 % handelt es sich um die relative Risikoreduktion. Tatsächlich wird die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse um 1,2 % (= absolute Risikoreduktion) gesenkt. Wir alle haben während des Studiums gelernt, dass auch ein hochsignifikantes Ergebnis klinisch völlig bedeutungslos sein kann.

JUPITER – die Studie

An der „Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)“ Studie beteiligten sich 1.315 Prüfer/Prüferinnen aus 26 Ländern, finanziell unterstützt von Astra-Zeneca (1). Einbezogen wurden 17.802 „gesunde“ Personen (Männer ≥ 50 Jahre, Frauen ≥ 60 Jahre) mit normalen LDL-Cholesterin-Werten (< 130 mg/dl = 3,4 mmol/l), Triglyceriden < 500 mg/dl (= 5,6 mmol/l), aber erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) ≥ 2,0 mg/l.

Die dem Ansatz zugrundeliegende Idee war plausibel. Ridker hatte seit Jahren wiederholt darauf hingewiesen, dass CRP als Biomarker für entzündliche Prozesse im Körper ein unabhängiger Risikofaktor für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse sein könnte (z. B. (2,3)). So war es naheliegend zu überprüfen, ob „gesunde“ ältere Frauen und Männer, bei denen aber andererseits schon

atherosklerotische Veränderungen vorliegen (CRP ≥ 2,0 mg/l), einen Nutzen aus einer Prävention mit Statinen ziehen könnten. Hinweise auf die antiinflammatorische Wirkung der Statine hatte Ridker bereits vor 10 Jahren gefunden, als er die Daten der CARE (Cholesterol And Recurrent Events)-Studie (Pravastatin versus Placebo bei Patienten mit Herzinfarkt) reevaluierte (4).

JUPITER sollte vier Jahre dauern. Das „Safety Monitoring Board“ votierte jedoch für einen vorzeitigen Abbruch nach 1,9 Jahren.

Nach einer vierwöchigen Placebophase wurden nur 17.802 Personen mit guter Compliance (definiert als Einnahme von mehr als 80 % der Placebotabletten) von 89.890 gescreenten randomisiert: Rosuvastatin (20 mg/Tag) versus Placebo. Die Mehrzahl der Personen war überwiegend 41 % wiesen ein metabolisches Syndrom auf, bei 12 % war eine vorzeitige koronare Herzkrankheit in der Familie nachweisbar. Diabetes, Leber- und Nierenfunktionsstörungen waren Ausschlusskriterien.

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt umfasste das breite Spektrum von Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Revascularisation, Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache.

JUPITER – die Ergebnisse

Durch Rosuvastatin wurden das LDL-C um 50 % und CRP um 37 % reduziert. Trotz dieses massiven Einflusses auf die Biomarker war der klinische Nutzen für die „gesunden“ älteren Frauen und Männer nur minimal (Tabelle 1).

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt, in den alles nur Erdnicken subsummiert wurde, wurde um 1,2 %

(= ARR) reduziert (2,8 % minus 1,6 %). Das entspricht einem NNT (number needed to treat)-Wert von 83 (100 dividiert durch 1,2). Mit anderen Worten: Nur bei jedem 83. „Gesunden“ wurde Rosuvastatin-assoziiert eines der genannten Ereignisse (entweder 1 Herzinfarkt oder 1 Schlaganfall oder 1 Revascularisation oder 1 Krankenhausaufenthalt oder 1 kardiovaskulärer Tod) vermieden. Bezogen auf diese einzelnen Komponenten ist der Nutzen natürlich noch viel geringer, wie aus den niedrigen ARR- und den hohen NNT-Werten zu erkennen ist. Unabhängig davon sind die RRR-Werte (berechnet als ARR multipliziert mit 100, dividiert durch % Placebo) beeindruckend hoch. Das macht deren Angabe bei den Vertretern der Industrie so außerordentlich beliebt.

Dass bei mehr als 8.000 Personen pro Studienarm auch die kleinsten Differenzen hochsignifikant sind, ist nicht überraschend.

Es muss wohl nicht besonders betont werden, dass alle Zahlenangaben nur für den Studienzeitraum von im Mittel 1,9 Jahren gelten. Alle Extrapolationen über längere Zeiträume sind reine Spekulationen und damit unseriös.

Auffällig ist, dass unter Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo weniger Krebsterfälle auftraten (0,4 % versus 0,7 %), aber mehr renale Komplikationen (6,0 % versus 5,4 %) und deutlich mehr neu diagnostizierte Diabetesfälle (3,0 % versus 2,4 %) registriert wurden.

Diskussion

Wie soll man mit der jovialen (Jupiter, Genitiv: Jovis) Botschaft umgehen, dass gesunde ältere Frauen und Männern mit einem leicht erhöhten CRP Rosuvastatin (Crestor®) oder andere Statine präventiv verordnet werden sollen –

Was uns sonst noch auffiel

Primärprävention mit Statinen – Dejavu-Erlebnisse

„Soll man mit Statinen eine Primärprävention betreiben, ja oder nein?“ Diese Frage ist zu einem beliebigen Thema an Ärztestammnissen geworden – und nicht nur dort. Zu den bisherigen Meta-Analysen, über die wir teilweise berichteten (1,2), kommt nun wieder eine neue (3), in der 11 Studien mit insgesamt 65.229 Patienten (65 % Männer) ausgewertet wurden. Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 3,7 Jahren verstarben unter Placebo 4,44 % der Patienten und unter Statinen (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin oder Rosuvastatin) 4,12 %. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,32 % und einem NNT (number needed to treat)-Wert von 312. Man müsste also 312 Patienten mit Statinen behandeln, um einen Todesfall therapieassoziiert zu vermeiden, 311 Patienten werden also unnötig therapiert. Dabei spielt das Geschlecht der

Patienten übrigens keine Rolle, und auch Diabetiker haben keinen Zusatznutzen.

Zwei Aspekte sollten bei all diesen Studien beachtet werden: Das Alter der eingeschlossenen Personen betrug im Mittel 62 Jahre (51 bis 75 Jahre), die Beobachtungsdauer 3,7 Jahre (2,2 bis 5,2 Jahre). Wir wissen also nicht, was bei älteren Patienten und längeren Behandlungszeiträumen passieren würde. Deshalb ist Zurückhaltung angezeigt! Statine sind keine Substanzen zum beliebigen Gebrauch!

Literatur

1. Meyer FP: Senkt die regelmäßige Behandlung mit Statinen bei Typ 2-Diabetikern die kardiovaskuläre Mortalität. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2005; 32: 50-51.

2. Meyer FP: Schlusswort zum Leserbrief von U. Laufs und G. Klose. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2010; 37: 43.

3. Ray KK, Seshasai SR, Ergou S et al.: Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med 2010; 170: 1024-1031.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. F. P. Meyer, Groß-Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de

AVP

Das aktuelle Thema

Off-Label-Use im Behandlungsalltag

Zusammenfassung

Der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung, d. h. im Off-Label-Use, ist ein ubiquitäres Phänomen, dessen aktuelle Regelungen und ungelöste Probleme beispielhaft erläutert werden. Die Anforderungen für den individuellen Heilversuch und die Vorgaben für die Abschätzung der Nutzen-Risiko-Bewertung werden aufgezeigt. Die Arbeitsweise der Expertengruppen Off-Label am BfArM wird beschrieben. Lösungsansätze sind angedeutet.

Abstract

Off-label use is a wide spread and integrated part of the treatment. The regulations in Germany and the unsolved problems are addressed. The proposals for the use in an individual patient are discussed, especially the estimation of the benefit-risk-ratio. The employment of the Expertengruppen Off-Label at the Federal Institute for Drugs and Medical Devices is explained. Problems to be solved will be addressed.

Hintergrund

Als Bestandteil eines Behandlungsplans, der nach den Vorgaben einer Evidence Based Medicine (EbM) entwickelt wurde, ist eine rationale Pharmakotherapie kaum weg zu denken. Sie ist in den Leitlinien der AWMF integraler Bestandteil und wird auch bei Festsetzungen einer Vergleichstherapie im AMNOG-Verfahren nicht verzichtbar; dies gilt insbesondere für Seltene Erkrankungen (SE).

Im Behandlungsalltag wird nach angemessener Diagnostik das entwickelte Behandlungskonzept mit dem Patienten besprochen (informed shared decision making) und festgelegt. Das setzt auf Seiten des Arztes entsprechend einer EbM u. a. die Auseinandersetzung mit existierenden qualifizierten Leitlinien (LL) voraus, die Berücksichtigung einer abschätzbaren Prognose, Bewertung nichtpharmakologischer Interventionen und auf Seiten des Patienten u. a. eine Auseinandersetzung mit der Sicherungsaufklärung und Selbstbestimmungsaufklärung.

Bei diesen Entscheidungen gilt als Grundlage oder Standard, was „nach medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis und/oder praktisch-ärztlicher Erfahrung innerhalb der Profession akzeptiert ist“ (1). Auch eine qualifizierte LL, wenn sie z. B. nach dem Standard der AWMF als S3-LL erstellt wurde, bedarf der fallindividuellen Umsetzung. Die Bedeutung der EbM in diesem Kontext wurde aktuell von Mühlhauer und Meyer (2) kritisch im Hinblick auf Defizite bei der praktischen Anwendung beleuchtet. Der Off-LU kann in diesem Umfeld zu einem weiteren, nicht immer ausreichend verstandenen Problemfeld werden.

Einerseits deckt das Berufsrecht den Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels jenseits

Definitionen

On-Label-Use (ON-LU) bedeutet die Nutzung eines Arzneimittels im bestimmungsgemäßen Gebrauch (Dosis, Dosisintervall, Darreichungsform, Behandlungsdauer) im zugelassenen Anwendungsgebiet und der zugelassenen Altersgruppe unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Begleiterkrankungen.

Off-Label-Use (OFF-LU) liegt vor, wenn ein Arzneimittel außerhalb des von der nationalen (BfArM) oder europäischen (EMA) Behörde zugelassenen Anwendungsgebietes eingesetzt wird, d. h. zulassungsüberschreitend.

Unlicensed Use bedeutet die Anwendung eines (noch) nicht zugelassenen Arzneimittels, dazu zählt auch eine Anwendung nach Einzelpassport gemäß § 73 Abs. 3 AMG oder die Verwendung eines Arzneimittels bei schwerwiegenden oder bedrohlichen Erkrankungen ohne therapeutische Alternative (Expanded Access Program (EAP)), allerdings nur als Sonderfall einer klinischen Prüfung zwischen Erreichen eines Zulassungsantrags und der Zulassung selbst.

Compassionale Use bedeutet den Einsatz eines nicht zugelassenen Arzneimittels, das in einer noch nicht abgeschlossenen Studie ist oder Gegenstand eines Antrags für das In-De-Verkehr-Bringen ist (3).

Orphan Drug ist ein Terminus, der mit der EU-Richtlinie 141/2000 eingeführt wurde. Für Seltene Erkrankungen (SE), d. h. solche, die eine Prävalenz von < 5/10.000 aufweisen, kann eine rare disease (orphan designation) beantragt werden, wenn eine zugelassene Therapie nicht vorhanden ist oder ein „significant benefit“ belegt werden kann (Art. 3 der EU-Richtlinie 141/2000).

Janzen, R. W. C.

Arzneiverordnung in der Praxis - Band 36 - Ausgabe 3 - Mai 2009 53

Heft 3 / 2016

„Off-Label-Use im Behandlungsalltag“: Off-Label-Use begegnen alle früher oder später im klinischen Alltag. 2016 gab ein Artikel in AVP einen umfassenden Einblick in die Thematik.

Arzneiverordnung in der Praxis | Band 43 | Heft 3 | Juli 2016

127

Körperliche Aktivität als Medikament

Physical activity as treatment

Zusammenfassung

Regelmäßige körperliche Aktivität wurde in zahlreichen prospektiven Kohortenstudien in den letzten Jahrzehnten untersucht. Übereinstimmend ergaben Studien an insgesamt über einer Million Probanden, dass durch körperliche Aktivität Gesamtmorbidität und -mortalität im Vergleich zu körperlich Inaktiven um 30–40 % gesenkt werden können. Dies gilt auch für eine größere Zahl von Krankheiten. Neben Prävention und Rehabilitation wird körperliche Aktivität zunehmend als Therapie bei Krankheiten mit guten Erfolgen eingesetzt. Dies gilt für kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch für andere wie Stoffwechsel-, neurologisch-psychiatrische und viele andere Erkrankungen. Daraus entwickelte sich der Ansatz, körperliche Aktivität mit einem Rezept zu verordnen. Hierfür sind sportmedizinische Kenntnisse erforderlich. Der Einsatz dieses Rezeptes wird auch in Deutschland nachdrücklich empfohlen sowohl unter klinischen als auch unter ambulanten Bedingungen.

Abstract

Regular physical activity has been studied in many and large prospective cohort studies over the last decades. Taken together, more than a million subjects have been included and demonstrated a risk reduction with regard to morbidity and mortality of about 30 to 40%. This holds true for many diseases as well as for prevention and rehabilitation. Physical activity is also used for treatment of many diseases with positive results. This can be shown for many diseases such as cardiopulmonary, metabolic or neurologic/psychiatric diseases. Based on this approach, the exercise prescription was developed and is nowadays introduced to many European countries as exercise prescription for health. Details have been published by the European Federation of Sports Medicine (EFSMA) (12). Exercise prescription is strongly recommended for inpatients and discharged patients as well as for outpatients.

Einleitung

Im Rahmen der konservativen Medizin fächer wie Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Kardiologie, Neurologie oder Orthopädie erfolgt die Therapie bevorzugt mit Medikamenten, sofern keine Interventionen mit Endoskop, Katheter oder Operation notwendig oder möglich sind. Im Entlassungsbrief von Patienten aus diesen Abteilungen werden nicht selten vier bis sechs oder auch mehr als weitere Therapie empfohlen. Gelegentlich werden nicht medikamentöse Maßnahmen wie Physiotherapie angeraten. Berichte aus Rehakliniken empfehlen „sogar“ Änderungen des Lebensstils.

Scheinbar unbemerkt in der Klinik sind die Ergebnisse einer großen Zahl von prospektiven Kohortenstudien zur Wirkung von regelmäßiger körperlicher Aktivität geblieben, die seit nunmehr als 30 Jahren publiziert wurden und die an über einer Million von Probanden den gesundheitlichen Nutzen von Bewegung und körperlicher Aktivität für Prävention und zur Therapie bei vielen Krankheiten mit hoher Evidenz nachgewiesen haben (1-4). Es gilt heute als gesichert, dass Bewegungsmangel oder lange Sitzzeiten neben dem Rauchen die wichtigsten Risikofaktoren für verschiedene Krankheiten darstellen.

Gesundheit als eigenverantwortliches Verhalten

Die operationale Definition der Gesundheit setzt sich zusammen aus der Genetik (ca. 15 %), den Umwelteinflüssen allgemein, dem medizinischen Umfeld, der Wohn- und Le-

Löllgen, H.
Wismach, J.
Bacht, N.

Heft 3 / 2018

„Körperliche Aktivität als Medikament“: „Der Effekt körperlicher Aktivität auf die Gesundheit ist evident, ist das Thema überhaupt interessant?“ fragten wir uns 2018. Der Artikel ist einer der am häufigsten aufgerufenen Artikel in AVP und zudem auch der Beitrag, der am häufigsten nachgedruckt wurde, insbesondere von Laienzeitschriften von u. a. Sportvereinen.

Mitteilungen und neue Mitglieder der AkdÄ

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet

Herrn Professor Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, dem langjährigen Vorsitzenden der AkdÄ, wurde am 21. Februar 2024 in Berlin das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland feierlich übergeben. Er erhält diese Auszeichnung für seine Verdienste um die Förderung der unabhängigen Information und Fortbildung der Ärztinnen und Ärzte zu Fragen der rationalen und rationellen Arzneimitteltherapie. Herr Prof. Dr. Ludwig ist Facharzt für Innere Medizin – Hämatologie und internistische Onkologie, Zusatzbezeichnung Transfusionsmedizin und seit 1999 ordentliches Mitglied der AkdÄ. Seit 2000 ist er im Vorstand der AkdÄ, seit 2006 als Vorsitzender.

Prof. Dr. Petra Thürmann in den ExpertInnenrat "Gesundheit und Resilienz" im Bundeskanzleramts berufen

Frau Professorin Dr. med. Petra A. Thürmann wurde vom Bundeskanzler Olaf Scholz als Mitglied des neuen ExpertInnenrats „Gesundheit und Resilienz“ im Bundeskanzleramt berufen. Der neue ExpertInnenrat ist das Nachfolgegremium des Corona-ExpertInnenrats, und wird sich auf wissenschaftlicher Basis mit der Frage beschäftigen, wie Gesundheitswesen und Gesellschaft künftigen Gesundheitskrisen bestmöglich begegnen können. Bei aktuellen Fragestellungen zur öffentlichen Gesundheit kann der ExpertInnenrat die Bundesregierung „ad hoc“ beraten. Frau Prof. Dr. Thürmann ist Ärztin für Klinische Pharmakologie und seit 2003 außerordentliches Mitglied der AkdÄ. Seit 2006 ist sie ordentliches Mitglied der AkdÄ.

Prof. Dr. Heike Rittner übernimmt den Lehrstuhl für Schmerzmedizin

Zum 1. November 2023 hat Frau Professorin Dr. med. Heike Rittner den neu eingerichteten Lehrstuhl für Schmerzmedizin an der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg übernommen. Es ist der bislang einzige Lehrstuhl dieser Art in Deutschland. Frau Prof. Rittner leitet seit 2021 das Zentrum für interdisziplinäre Schmerzmedizin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum Würzburg. Sie ist Fachärztin für Anästhesiologie, Zusatzbezeichnung Palliativmedizin, Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie, und seit 2010 außerordentliches Mitglied. Seit 2017 ist Frau Prof. Dr. Rittner ordentliches Mitglied der AkdÄ.

Dr. Thomas Kaiser ist neuer Leiter des IQWiG

Zum 1. April 2023 wurde Herr Dr. med. Thomas Kaiser zum Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berufen. Davor war er Leiter des Ressorts Arzneimittelbewertung des IQWiG (2004-2023). Herr Dr. Kaiser ist Arzt und Systementwickler und seit 2022 außerordentliches Mitglied der AkdÄ.

Prof. Dr. Joachim Spranger ist neuer Dekan der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Zum 1. Januar 2023 hat Herr Professor Dr. med. Joachim Spranger das Amt des Dekans an der Charité – Universitätsmedizin Berlin übernommen. Damit ist er als Mitglied des Vorstandes für das Thema „Wissenschaft“ an der Charité zuständig. Herr Prof. Dr. Spranger ist Facharzt für Innere Medizin – Endokrinologie und Diabetologie und seit 2009 außerordentliches Mitglied sowie seit 2010 ordentliches Mitglied der AkdÄ.

Neue Mitglieder der AkdÄ

Die AkdÄ heißt die folgenden neuen außerordentlichen Mitglieder willkommen:

Univ.-Professorin Dr. med. Astrid Bertsche

Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie; Leiterin Neuropädiatrie Universitätsmedizin Greifswald

Vita

Dr. med. Maxwell Damian

Facharzt für Neurologie; angestellter Facharzt im MVZ Südwest Betriebs GmbH

Vita

Professorin Dr. med. Ildikó Gágyor

Fachärztin für Allgemeinmedizin, Palliativmedizin; Direktorin Institut für Allgemeinmedizin am Universitätsklinikum Würzburg, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vita

Dipl.-Med. Andreas Gänsicke

Facharzt für Innere Medizin; niedergelassener Arzt in der Praxis für Innere Medizin (Schwerpunkt Herz-Kreislauf-Erkrankungen)

Vita

Dr. med. Jana Husemann

Fachärztin für Allgemeinmedizin, Zusatzqualifikation psychosomatische Grundversorgung und Notfallmedizin; niedergelassene Ärztin in hausärztlicher Gemeinschaftspraxis in Hamburg, St. Pauli

Vita

Professor Dr. med. Jost Kaufmann

Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin sowie Anästhesiologie; Leitender Oberarzt der Abteilung für Kinderanästhesiologie und Leitender Arzt der Endoskopie am Kinderkrankenhaus der Kliniken der Stadt Köln

Vita

Dr. med. Dirk Mentzer

Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin; Abteilungsleiter Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut, Langen

[Vita](#)

Stefan Meyer

Facharzt für Innere Medizin, Zusatzbezeichnung Rettungsmedizin; niedergelassener hausärztlicher Internist in Schöningen

[Vita](#)

Professor Dr. med. Bernhard Olzowy

Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Allergologie; niedergelassener Arzt für HNO in Landsberg am Lech

[Vita](#)

Dr. rer. physiol. Pamela Reißner

Fachapothekerin für Klinische Pharmazie, ABS-Expertin; Klinische Pharmazeutin bei der Vitos Hochtaunus gGmbH

[Vita](#)

Professorin Dr. med. Uta Syrbe

Fachärztin für Innere Medizin, Rheumatologie; niedergelassene Ärztin in der Rheumatologie Praxis Berlin, Gastwissenschaftlerin der Rheumatologie Charité-Universitätsmedizin Berlin

[Vita](#)

Die AkdÄ
AVP@baek.de

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

Die AkdÄ führt regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie und Arzneimittel(therapie)sicherheit durch. Diese Veranstaltungen werden mit Fortbildungspunkten anerkannt. Informationen dazu finden Sie unter:

<https://www.akdae.de/fortbildung/kalender>



Leitfaden der AkdÄ

Leitfäden der AkdÄ beinhalten kurz gefasste Darstellungen von evidenzbasierten Empfehlungen der AkdÄ zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie, die in interdisziplinären Arbeitsgruppen durch Experten der jeweils relevanten Fachgebiete erstellt werden. Alle Ausgaben finden Sie unter: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf>



Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehlern

Hier können Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) und Medikationsfehler (auch Verdachtsfälle) an die AkdÄ gemäß der Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte melden:

<https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung>



Newsletter der AkdÄ

Die AkdÄ versendet in unregelmäßigen Abständen **kostenfrei und unverbindlich** Informationen per E-Mail zu unterschiedlichen Themen. Sie können drei verschiedene Newsletterkategorien abonnieren:

- AkdÄ News: Aktivitäten, Termine und Publikationen (z. B. AVP-Artikel und -Hefte)
- Drug Safety Mail: Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Rote-Hand-Briefe)
- Neue Arzneimittel: Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln und neu zugelassenen Indikationen sowie zu Arzneimitteln nach der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA

Diese Newsletter können Sie hier abonnieren: <https://www.akdae.de/service/newsletter>



Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ als Fachausschuss der Bundesärztekammer (BÄK) unterstützt den Vorstand der BÄK in seiner Meinungsbildung zu arzneimittelpolitischen Fragen und nimmt Stellung zu Grundsatz- und Einzelfragen, die ihr vom Vorstand der BÄK vorgelegt werden. Dazu gehören u. a. Stellungnahmen:

- zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (§ 35a SGB V)
- zu Gesetzesentwürfen des Bundesministeriums für Gesundheit
- zu Methodik und Berichten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- zu Änderungsvorschlägen der Europäischen Kommission bezüglich Rechtsvorschriften sowie zu Verordnungen und Richtlinien des Europäischen Parlaments und des Europäischen Rates.

Die Stellungnahmen finden Sie unter: <https://www.akdae.de/stellungnahmen>



WirkstoffAktuell

Die Publikation WirkstoffAktuell wird im Rahmen des § 73 (8) SGB V von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in Zusammenarbeit mit der AkdÄ erstellt. Sie liefert Ärztinnen und Ärzten unabhängige, neutrale Informationen über Arzneimittel, die im Rahmen der Verordnung zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erhebliche Kosten verursachen, und gibt Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Bewertung des therapeutischen Nutzens des jeweiligen Arzneimittels.

Alle Ausgaben von WirkstoffAktuell finden Sie unter:

<https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/wa>



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 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

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

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
c/o Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
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 QR-Codes in diesem Heft wurden erstellt mit: <https://www.qrcode-generator.de>.

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 Funkübertragung, 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 2024

