



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 51 – Ausgabe 4

Dezember 2024

EDITORIAL

Melden Sie Nebenwirkungen! 319

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Impfungen vor und nach Organtransplantation 322

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Gabapentin und Pregabalin: Missbrauch und Abhängigkeit 327

EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?
Randomisierung – der reine Zufall 333

FALLBERICHTE

Enzalutamid: Hepatotoxizität und DILI 339

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Nebenwirkungen verhindern: Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 344

NEBENWIRKUNGEN AKTUELL

Spirale und extrauterine Schwangerschaft 350

BEKANNTGABEN DÄB

„UAW-News International“: Psychiatrische und sexuelle Nebenwirkungen von Finasterid 351

NEUE ARZNEIMITTEL

Insulin icodec (Awiqli®) – Markteinführung 354
Ublituximab (Briumvi®) – frühe Nutzenbewertung 360

IN EIGENER SACHE

Wissenschaftliches Symposium „50 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis, 50 Jahre unabhängige Arzneimittelinformation“	364
Wissenschaftliches Symposium „Der therapeutische Stellenwert neuer Arzneimittel – Instrumente der Bewertung und ihre Relevanz für den klinischen Einsatz“ zu Ehren von Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig	368

PERSONALIA

Mitteilungen und neue Mitglieder der AkdÄ	373
---	-----

FORTBILDUNGEN

Fortbildungstag der AkdÄ „Rationale Pharmakotherapie – unabhängige Arzneimittelinformationen“	377
--	-----

Melden Sie Nebenwirkungen!

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

jedes Arzneimittel hat einen beabsichtigten Effekt, kann aber auch Nebenwirkungen hervorrufen, die unerwünscht sind (UAW). Diese können bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftreten, d. h. die richtige Dosis des Medikaments wurde in der richtigen Indikation angewandt. Aber auch wenn das Arzneimittel in einer nicht zugelassenen Indikation („Off-Label-Use“) oder einer abweichenden Dosierung oder einem abweichenden Applikationsweg angewendet wird sowie bei Missbrauch und Medikationsfehlern, können UAW auftreten.

Alle diese Ereignisse sollten Sie als Arzt oder Ärztin der AkdÄ melden.

Warum Nebenwirkungen melden?

In den Zulassungsstudien für Arzneimittel können seltene oder sehr seltene Nebenwirkungen wegen der geringen Zahl an Patienten oft nicht erkannt werden. Die Anwendung findet unter genau definierten Bedingungen statt. In der täglichen Praxis ist dieser genau definierte Studienfall aber eher selten, Nebenerkrankungen, Komedikationen oder hohes Alter wurden für dieses Medikament wahrscheinlich gar nicht untersucht. Wird durch Ihre Meldung eine bisher noch nicht bekannte UAW aufgedeckt und kann diese sogar auf eine bestimmte Risikokonstellation zurückgeführt werden, tragen Sie wesentlich zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei. Arzneimittelsicherheit ist kein Selbstzweck, sie korreliert mit der Patientensicherheit. Durch Maßnahmen – wie die Vermeidung bestimmter Risikokonstellationen oder auch häufigere Kontrollen – können UAW minimiert werden (1, 2).

Welche Nebenwirkungen melden?

Melden Sie alle möglichen UAW, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Gabe eines Arzneimittels auftreten (Abbildung 1). Dabei ist es zunächst erst einmal egal, ob sie glauben, dass die mögliche UAW durch dieses Arzneimittel auch verursacht wurde. Ausführlich haben wir diese Frage dargestellt im Leitfaden der AkdÄ „Nebenwirkungen melden“: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/UAW/index.html>.

Von besonderem Interesse für die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln sind vor allem:

- Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind oder die in ihrer Schwere oder Häufigkeit die Angaben der Fachinformation übertreffen;
- schwerwiegende Nebenwirkungen;
- Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die weniger als fünf Jahre auf dem Markt sind.

Auf jeden Fall gemeldet werden sollten schwerwiegende Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind.

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Köberle U, Dicheva-Radev S, Gundert-Remy U. Melden von Nebenwirkungen durch Ärztinnen und Ärzte. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2023; 14(3):20–9.
- 2 Köberle U, Dicheva-Radev S, Vogt B, Pühler W, Thürmann P, Gundert-Remy U. Nebenwirkungen verhindern: Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2024; 15(3):12–7.
- 3 Zieschang M. Bei Risiken und Nebenwirkungen... Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2022; 49(1–2):3–4.

Unter einer **Nebenwirkung** versteht man eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Arzneimittel. Jedes Arzneimittel kann Nebenwirkungen verursachen. Nebenwirkungen können bei regulärer Anwendung entsprechend der Produktinformation auftreten (= bestimmungsgemäßer Gebrauch). Als Nebenwirkung werden aber auch Reaktionen angesehen, die auf Überdosierung, Fehlgebrauch, Medikationsfehler oder Missbrauch zurückzuführen sind, oder die bei Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit auftreten (Off-Label-Use). Die Begriffe „Nebenwirkung“ und „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ werden synonym verwendet.

Nach § 4 AMG sind **schwerwiegende Nebenwirkungen** solche, 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.



Abbildung 1: Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden? Die rot umkreisten Nebenwirkungsmeldungen werden als am wichtigsten eingestuft (3).

Was passiert mit Ihren Meldungen?

Die Meldungen werden durch die AkdÄ gesichtet und nach Aufarbeitung in die europäische Datenbank (Eudravigilance) weitergeleitet. Werden mehrere gleichlautende Nebenwirkungen gemeldet oder ein besonders schwerwiegender Fall einer Nebenwirkung, werden diese Meldungen darauf geprüft, wie wahrscheinlich es ist, dass dieses Arzneimittel diese Nebenwirkung auch verursacht hat. Konkurrierende Ursachen müssen dafür ausgeschlossen werden, es wird nach einem plausiblen Entstehungsmechanismus gesucht. Weitere Informationen werden eingeholt, Spezialisten des jeweiligen Krankheitsbildes hinzugezogen.

Besonders schwerwiegende Fälle werden im Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ der AkdÄ sowie im Ärzteausschuss für Arzneimittelsicherheit mit den zuständigen Bundesoberbehörden BfArM und PEI gemeinsam diskutiert und mögliche Konsequenzen besprochen. Neben einer besseren Aufklärung von Patientinnen und Patienten oder Fachkreise können dies auch einmal regulatorische Maßnahmen sein.

Wer meldet Nebenwirkungen?

Nach der ärztlichen Berufsordnung ist die Meldung von UAW eine Pflicht unseres Berufsstandes. Darüber hinaus sind Apotheker und Zahnärzte nach Ihren jeweiligen Berufsordnungen verpflichtet UAW anzuzeigen, aber auch Angehörige anderer Heilberufe sowie Patienten melden. Die Meldung von Impfkomplicationen ist im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben und erfolgt u. a. an das PEI. Die Meldung zu Blutprodukten ist im Transfusionsgesetz geregelt.

Wo melden Sie Nebenwirkungen?

Ärzte und Ärztinnen können schnell und komplikationslos online an die AkdÄ melden: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung>. Auch die Meldung per Brief oder Fax ist möglich. Das BfArM und PEI haben ein gemeinsames Online-Meldesystem: <https://nebenwirkungen.bund.de>.

Fazit

Nach der Zulassung eines Arzneimittels zeigt sich häufig erst in der Anwendung unter Alltagsbedingungen an vielen Patientinnen und Patienten, wie sicher und zuverlässig ein Arzneimittel wirklich ist. Die Meldung von Nebenwirkungen ist nicht nur eine ärztliche Pflicht nach der Berufsordnung, sondern trägt wesentlich zum Erkenntnisgewinn über neue Arzneimittel bei und hilft bei der Risiko-Nutzen-Abschätzung der neuen, aber auch älterer Arzneimittel. Jede gemeldete Nebenwirkung hilft, die Sicherheit von Arzneimitteln für Ihre Patientinnen und Patienten zu erhöhen und dadurch die Verträglichkeit und den Behandlungserfolg zu verbessern. Darum: Melden Sie bitte!

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Impfungen vor und nach Organtransplantation

Im folgenden Artikel werden die Anwendungshinweise zum Impfen bei Immundefizienz zu den von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen aus dem Gesundheitsblatt 2020 (1) zusammengefasst und durch neuere Empfehlungen ergänzt (2-4).

Für Patientinnen und Patienten mit Organtransplantationen ist das Vermeiden von Infektionen durch Impfungen besonders wichtig, weil:

1. Organtransplantierte ein hohes Risiko haben, sich zu infizieren und zudem auch ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung haben.
2. Ein hohes Malignomrisiko bei onkogenen Viren besteht.
3. Impfpräventable Erkrankungen Abstoßungen und Transplantatversagen triggern können.

Demgegenüber wurde bisher kein erhöhtes Risiko für Abstoßungen von Organen durch die Stimulation des Immunsystems durch Impfungen nachgewiesen. Die Angst vor bleibenden Schäden durch eine Impfung ist in dieser Patientengruppe daher unbegründet: Von 3570 Meldungen beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Jahr 2018 zu Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen lag in 82 Fällen (2,3 %) ein bleibender Schaden nach Impfung vor. Bei etwa der Hälfte der Fälle wurde dieser Zusammenhang als wahrscheinlich angesehen. Bei 30–35 Millionen Impfungen pro Jahr ist damit das Risiko als sehr klein einzustufen (5).

Grundsätzliche Empfehlungen

- Die Immunantwort auf Impfungen ist oft schon vor Transplantation durch die Grundkrankheit oder Eiweißverlust (Proteinurie) eingeschränkt.
- Lebendimpfungen wie Masern-Röteln, Mumps und Varizellen aber auch der orale Typhus-Impfstoff sind nach Transplantation kontraindiziert. Totimpfstoffe sind erlaubt.
- Da Impfungen gegen MMRV (Masern, Mumps, Röteln, Varizellen) Lebendimpfungen sind, muss der Impf- und Serostatus vor geplanter Transplantation überprüft und gegebenenfalls eine Grundimmunisierung – ebenfalls unbedingt vor geplanter Transplantation – erfolgen (Tabelle 1).
- Bei entsprechenden Reisewünschen nach Organtransplantation kann auch eine Gelbfieber-Impfung vor Organtransplantation z. B. in der Wartezeit erfolgen. Personen, die zum Zeitpunkt der 1. Impfstoffdosis eine Immundefizienz hatten, sollen bei fehlender Kontraindikation gegen eine Gelbfieber-Impfung eine weitere Impfstoffdosis vor erneuter Exposition erhalten, unabhängig vom Abstand zur Erstimpfung (6).
- Die Grundimmunisierungen sollten möglichst immer nach konventionellem und nicht nach Schnellimpfschema erfolgen, da die Impfantwort ohnehin eingeschränkt sein kann.
- Generell sollten Impfserien mit Totimpfstoffen möglichst zwei Wochen vor Transplantation abgeschlossen werden. Lebendimpfstoffe sollten spätestens vier Wochen vor geplanter Transplantation verabreicht werden (Varizellen spätestens sechs Wochen).
- Indikationsimpfungen für chronisch Kranke, z. B. Pneumokokken und Influenza, sollten unbedingt wahrgenommen werden.
- Auch potenzielle Organspender sollten laut geltenden STIKO-Empfehlungen geimpft sein.

Die Empfehlungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Zieschang, M.

Kliem, V.

Literatur

- 1 Laws H-J, Baumann U, Bogdan C, Burchard G, Christopeit M, Hecht J et al. Impfen bei Immundefizienz. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2020; 63(5):588–644. doi: 10.1007/s00103-020-03123-w.
- 2 Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 39/2023: Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/39_23.pdf.
- 3 Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 32/2024: Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/32_24.pdf.
- 4 Bogdan C. Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO): Impfungen bei Immundefizienz und Impfung gegen COVID-19. Hautarzt 2021; 72(2):92–9. doi: 10.1007/s00105-021-04761-0.
- 5 Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2018. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2020; Ausgabe 1:15–22. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2020/1-2020.pdf>.
- 6 Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 32/2022: STIKO-Empfehlung zur Gelbfieber-Auffrischimpfung. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/32_22.pdf.

Tabelle 1: In Deutschland zugelassene Lebendimpfstoffe, die nach Organtransplantation kontraindiziert sind (modifiziert nach (4))

Attenuierte Bakterien	Cholera (oral; Vaxchora®)
	Tuberkulose (BCG) ^a
	Typhus (oral; Typhoral L®)
Attenuierte Viren	Denguefieber (Qdenga®)
	Gelbfieber (Stamaryl®)
	Influenza (Live Attenuated Influenza Virus) (Fluenz Tetra® Nasenspray Suspension)
	Masern, Mumps, Röteln (MMR) (M-M-RvaxPro®; Priorix® Masern Mumps Röteln)
	MMR + Varizellen (Priorix Tetra®; Proquad®)
	Pocken (Imvanex®)
	Poliomyelitis (oral; OPV) ^b
	Rotaviren (Rotarix®; Rotateq®)
	Varizellen (Varilrix®; Varivax®)
	Zoster (Zostavax®) ^c

^a In Deutschland nicht mehr im Einsatz.
^b Weltweit nicht mehr im Einsatz.
^c Von der STIKO nicht mehr empfohlen.
 Quelle: Lauer-Taxe, Stand. 15.10.2024.

Hinweise zu einzelnen Impfungen

Eine Grundimmunisierung gegen Hepatitis B ist, falls nicht schon erfolgt, vor geplanter Transplantation immer indiziert. Vier bis acht Wochen nach erfolgter Grundimmunisierung oder einer Auffrischimpfung muss immer eine serologische Überprüfung des Impferfolgs durchgeführt werden (Auffrischung bei anti-HBs Wert < 10). Der Hepatitis-B-Hochdosisimpfstoff sollte bei Dialysepflichtigkeit oder fortgeschrittener Leberinsuffizienz verwendet werden.

Bei Indikationen zur Hepatitis-A-Impfung sollte immer der monovalente Impfstoff verwendet werden.

Zur Grundimmunisierung gegen Pneumokokken wird der 20-valente (20 Serotypen abdeckende) Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV20) einmalig geimpft (2), bei schon erfolgter Grundimmunisierung sollte die Auffrischung mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) frühestens nach sechs Jahren erfolgen.

Auch die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen ACWY wird vor Transplantation empfohlen, ebenso wie die der Gruppe B (CAVE: Bexsero® und Trumemba® mit Zulassung für unterschiedliche Altersgruppen und unterschiedliche Schemata zur Grundimmunisierung). Nach erfolgter Grundimmunisierung wird alle fünf Jahre eine Auffrischimpfung für beide Impfstoffe empfohlen.

Die jährliche Impfung gegen Influenza ist bereits vier Wochen nach Transplantation möglich. Nach Transplantation erfolgt sie stets mit zwei Impfdosen im Abstand von vier Wochen. Der tetravalente Influenza-Spaltimpfstoff Efluelda® ist für die aktive Immunisierung von Erwachsenen ab 60 Jahren zugelassen (7). Bei Patienten mit endogener oder therapiebedingter Immunsuppression ist die Immunantwort bei allen Impfstoffen gegen Influenza möglicherweise nicht ausreichend.

Die HPV-Impfung kann altersunabhängig angeboten werden.

⁷ Sanofi Pasteur. Fachinformation „Efluelda® Tetra“; Juni 2024.

Tabelle 2: Empfehlungen zu Impfungen vor und nach Organtransplantation (modifiziert nach (1–4))

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung bzw. Abstand zur Therapie	Serologische Prüfung der Impfantwort
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe		
Vor Organtransplantation	Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, HPV^a, Hepatitis A^b, Hepatitis B^b, Pneumokokken^c, Meningokokken^d, FSME^e: Abschlussimpfungen einer GI (über-)fällige AI bei Kindern < 5 Jahren zusätzlich: Hib Influenza^f: jährlich Herpes zoster: ab 18 Jahre bei VZV-Seropositivität: 2 Impfstoffdosen im Abstand von 2–6 Monaten RSV: Alter > 60 COVID-19: jährlich	Masern, Mumps, Röteln: keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen Varizellen: bei VZV-Seronegativität: Impfung mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen	Totimpfstoffe: wenn notwendig, möglichst 2 Wochen vor Beginn der Transplantation verabreichen Lebendimpfstoffe: nicht später als 4 Wochen bzw. 6–8 Wochen vor Organtransplantation verabreichen	Anti-HBs: 4–8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis Anti-VZV: 4–8 Wochen nach 2. Impfstoffdosis, ggf. 3. Impfstoffdosis
Nach Organtransplantation	Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, HPV^a, Hepatitis A^b, Hepatitis B^b, Pneumokokken^c, Meningokokken^d, FSME^e: GI vollständig: 1 Impfstoffdosis keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen Hib zusätzlich: bei Kindern < 5 Jahre FSME GI: 4 Impfstoffdosen (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 1, 2, 9 Monate) Influenza^f: jährlich Herpes zoster: ab 18 Jahre bei VZV-Seropositivität: 2 Impfstoffdosen im Abstand von 2–6 Monaten RSV: Alter > 60 COVID-19: jährlich	Masern, Mumps, Röteln: wenn Impfstatus vor Organtransplantation nicht vervollständigt, notwendige Impfung nachholen Varizellen: bei VZV-Seronegativität: Impfung mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen	Totimpfstoffe: nach Ende der initial hochdosierten Immunsuppression, z. B. 6 Monate nach Organtransplantation Ausnahme: Influenza: je nach Saisonalität ab 4 Wochen nach Organtransplantation möglich Lebendimpfstoffe: keine gesicherten Daten für MMR, Varizellen (Einzelfallentscheidung nach Risikoabwägung^h)	Anti-HBs: 4–8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis Anti-VZV: 4–8 Wochen nach 2. Impfstoffdosis, ggf. 3. Impfstoffdosis

AI: Auffrischungsimpfung; Anti-HBs: Antikörper gegen Hepatitis B-surface-Antigen; FSME: Frühsommermeningoenzephalitis; GI: Grundimmunisierung; Hib: Haemophilus influenzae Typ b; HPV: Humanes Papillomavirus.

^a Ab dem Alter von 9 Jahren erneute GI, auch über das 18. Lebensjahr hinaus (altersentsprechende Anzahl an Impfstoffdosen).

^b Zur Prävention schwerer Verläufe der Hepatitis A- bzw. Hepatitis B-Infektion, da die meisten Immunsuppressiva hepatotoxisch sind und eine Bluttransfusion immer erwartet werden muss. Bei monovalenter Impfung gegen Hepatitis A: 2 Dosen am gleichen Tag oder im vierwöchigen Abstand, die 3. Impfstoffdosis nach ≥ 6 Monaten.

^c Aktualisiert nach [Epidemiologisches Bulletin 39/2023](#): Kinder ab 2 Jahre, Jugendliche: Sequenzielle Impfung mit PCV13 oder PCV15, gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten; ab ≥ 18 Jahre: Impfung mit PCV20; wenn in der Vergangenheit bereits eine sequenzielle Impfung (PCV13 + PPSV23) erfolgt, in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20. Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von 1 Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen.

^d Gefährdung plausibel, aber nicht belegt. Impfen nach individueller Risikoabwägung mit quadrivalentem MenACWY-Konjugatimpfstoff (2 Impfstoffdosen) und MenB-Impfstoff (Impfstoffdosen und Impfschema alters- und herstellerabhängig); Angaben zum Alter in der Zulassung beachten.

^e Wenn zeckenexponiert im Risikogebiet erneute GI mit altersentsprechenden Impfstoffen, nach Organtransplantation zusätzliche Impfstoffdosis beachten.

^f Zum Zeitpunkt der Impfung sollte die Lymphozytenzahl möglichst ≥ 1000 Lymphozyten/ μ l liegen. Je nach epidemiologischer Situation kann eine antivirale Prophylaxe mit Oseltamivir oder Zanamivir erwogen werden (Letzteres zugelassen ab dem Alter von 5 Jahren).

^h Je nach epidemiologischer Situation kann eine antivirale Prophylaxe mit Oseltamivir oder Zanamivir (Letzteres zugelassen ab dem Alter von 5 Jahren) erwogen werden. Nach Organtransplantation möglichst langer Abstand, aber 2 Wochen vor erwartetem Beginn der Influenzasaison; wenn die Influenzaimpfung saisonbedingt unter hoher Immunsuppression durchgeführt werden muss, 2. Impf-

Die Impfung gegen FSME ist nach Organtransplantation mit erweitertem Impfschema frühestens 3, 4, 6 und 15 Monate nach erfolgter Transplantation als Grundimmunisierung je nach Zeckenexposition und Endemiegebiet empfohlen. Eine Auffrischimpfung sollte alle drei Jahre erfolgen.

Die Impfung gegen Herpes Zoster ist für Personen ab 50 Jahren bei Varizellen-Antikörper-Positivität sowie im Alter ≥ 18 Jahre bei erhöhtem Risiko für Herpes zoster zugelassen. Sie verhindert aber nicht die Infektion mit Varizellen. Die Impfung ist im Alter von 18–50 Jahren allerdings nicht zu Lasten der GKV erstattungsfähig (4), kann aber angeboten werden. Die Patienten sollten daher die Kostenübernahme zuvor bei ihrer Krankenkasse schriftlich beantragen. Der Impfabstand beträgt zwei bis sechs Monate für die Grundimmunisierung, eine Auffrischung ist nicht erforderlich.

Gegen COVID-19 sollte jederzeit grundimmunisiert bzw. einmal pro Jahr mit angepasstem Impfstoff aufgefrischt werden, wenn innerhalb der letzten 12 Monate keine COVID-19-Infektion stattgefunden hat. Allerdings ist in dieser Patientengruppe eine abgeschwächte Immunantwort zu erwarten.

Die Impfung gegen RSV wird neuerdings ab dem Alter von 60 Jahren bei schwerer Grunderkrankung empfohlen (liegt vor geplanter, aber auch nach Transplantation in aller Regel vor) (3). Für Patienten unter 60 Jahren sollte vorab die Kostenübernahme durch die GKV geklärt werden.

Kontaktpersonen

Enge Kontaktpersonen von Organtransplantierten sollten vollständig gemäß STIKO-Empfehlungen geimpft sein. Die Auffrischung der Pertussis-Impfung sollte alle zehn Jahre erfolgen. Bei Schwangerschaft sollten unabhängig davon, ob in den letzten zehn Jahren eine Impfung erfolgt ist, sowohl die Schwangere als auch die Kontaktpersonen nochmals geimpft werden. Gegen Influenza sollte jährlich geimpft werden. Werden Säuglinge gegen Rotaviren geimpft, ist das Virus bis zu 28 Tage im Stuhl nachweisbar und somit für Organtransplantierte potenziell gefährlich, obwohl schwere Krankheitsfälle durch eine Übertragung auf diesem Weg bisher noch nicht publiziert wurden.

Gegen MMR, Varizellen und ggf. Gelbfieber sollten vor der Transplantation insbesondere potenzielle Organempfänger aber auch ihre Kontaktpersonen geimpft werden.

Masernschutzgesetz: Seit dem 1. März 2020 müssen alle nach 1970 geborenen Personen, die in einer Gemeinschaftseinrichtung (Kindertageseinrichtungen und Kinderhorte, Kindertagespflege, Schulen und sonstige Ausbildungseinrichtungen, Heime und Ferienlager) betreut werden, den Impfschutz gegen Masern nachweisen. Dies gilt auch für Personen, die in einer Unterkunft für Geflüchtete untergebracht sind, sowie für in den genannten Einrichtungen und in Gesundheitseinrichtungen Tätige. Kinder ab einem Jahr müssen eine Masern-Schutzimpfung oder eine Masern-Immunität nachweisen. Kinder ab zwei Jahren und Erwachsene, die nach 1970 geboren sind, müssen mindestens zwei Masern-Schutzimpfungen oder ein ärztliches Zeugnis über eine ausreichende Immunität gegen Masern nachweisen. Die Immunität kann durch einen Bluttest (sog. Titerbestimmung) festgestellt werden.

Tabelle 3: Übersicht über die verschiedenen Schutzimpfungskategorien der jährlichen STIKO-Empfehlungen (modifiziert nach (4))

Kategorie	Beispiele
Standardimpfungen	
Regelimpfungen, die grundsätzlich jeder Einwohner Deutschlands im Säuglings-, Kindes-, Jugendlichen- und/oder Erwachsenenalter erhalten sollte, inklusive der entsprechenden Auffrischimpfungen (siehe STIKO-Impfkalender)	Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Pneumokokken, HPV ab 60 Jahre: Influenza, Herpes Zoster und Pneumokokken ab 75 Jahre: RSV
Indikationsimpfungen	
B: beruflich bedingtes erhöhtes Infektionsrisiko	Hepatitis A, Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln, Tollwut, Varizellen
R: reisebedingt erhöhtes Infektionsrisiko	FSME, Gelbfieber, Hepatitis A, Japanische Enzephalitis, Meningokokken, Poliomyelitis, Tollwut, Typhus
I: aus sonstigen individuellen Gründen erhöhtes Expositions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko	FSME, Hepatitis B, Herpes Zoster, Influenza, Meningokokken, Pneumokokken, Pertussis, Röteln, Varizellen, ab 60 Jahren RSV

Reiseimpfungen werden hier nicht ausführlich besprochen. In Tabelle 3 findet sich eine Übersicht über die verschiedenen Schutzimpfungskategorien der jährlichen STIKO-Empfehlungen wieder.

Fazit für die Praxis

Patientinnen und Patienten bleiben nach Organtransplantationen zeitlebens immunsupprimiert, sodass grundsätzlich eine lebenslange Kontraindikation für Lebendimpfungen besteht. Nach individueller Risiko-Nutzen-Entscheidung können Patientinnen und Patienten, bei denen vor Organtransplantation keine vollständige Immunisierung gegen Masern, Mumps oder Röteln geimpft werden.

Eine besondere Bedeutung kommt daher der Impfung von Kontaktpersonen zu, bei denen ein vollständiger Impfschutz gegen MMR und Varizellen vor Durchführung einer Organtransplantation gewährleistet werden sollte. Nach Kontakt zu erkrankten bzw. infektiösen Patientinnen und Patienten und fehlendem Impfschutz sollte nach Organtransplantation, sofern möglich, eine Postexpositionsprophylaxe erwogen werden. Nebenwirkungen nach Impfungen sollten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet werden.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Prof. Dr. med. Dr. h.c./SPSMU Volker Kliem, Hann. Münden

Gabapentin und Pregabalin: Missbrauch und Abhängigkeit

Gabapentinoide

Zu den sogenannten Gabapentinoide gehören die beiden Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin. Beide Substanzen sind strukturell mit dem Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) verwandt, wirken allerdings nicht über GABA-Rezeptoren. Die Gabapentinoide binden mit hoher Affinität an die $\alpha 2\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle, wodurch es zu einer Verminderung des Kalziumeinstroms in die Präsynapse und einer Verringerung der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem kommt. Durch den Mechanismus der Hemmung der $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten der präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanäle wird pharmakologisch die Substanzklasse der Gabapentinoide definiert (1). Es wird angenommen, dass die Reduktion neuronaler Impulse eine entscheidende Rolle bei der schmerzlindernden und krampflösenden Wirkung spielt. Darüber hinaus führen Gabapentinoide konzentrationsabhängig zu einer Erhöhung der ambienten (d. h. der extrasynaptischen und extrazellulären) GABA (GABA-mimetische Wirkung). Der genaue Wirkmechanismus der Gabapentinoide ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (1).

Gabapentin wurde erstmalig 1994 zur Zusatzbehandlung partieller epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung zugelassen, 1998 erfolgte die Zulassung als Monotherapie und im Jahr 2000 die Zulassung für periphere neuropathische Schmerzen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von Gabapentin liegt bei 3600 mg (2). Pregabalin wurde erstmalig in Deutschland 2004 zur Zusatzbehandlung fokaler epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung sowie zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen. Im Jahr 2006 erfolgte die Zulassung zur Behandlung von generalisierten Angststörungen und zentralen neuropathischen Schmerzen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von Pregabalin liegt bei 600 mg (3).

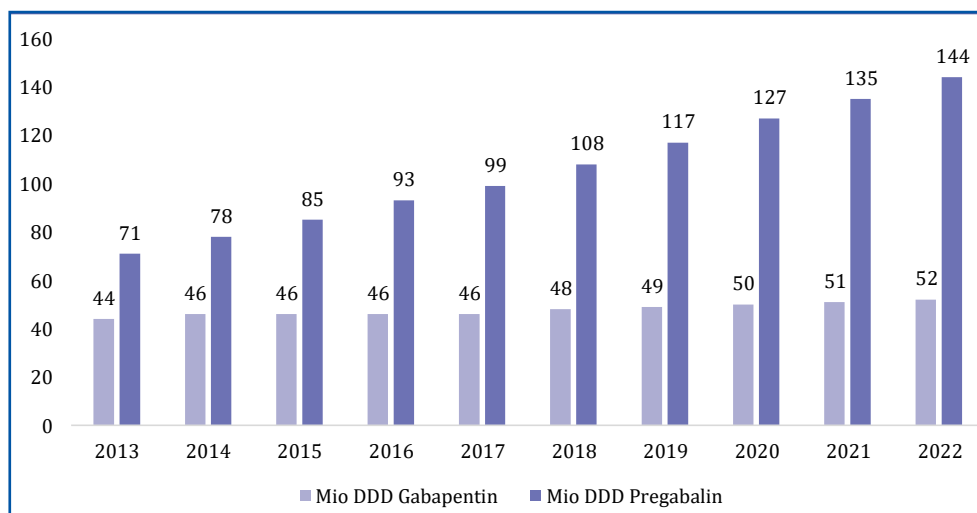


Abbildung 1: Verordnung von Gabapentin und Pregabalin von 2013 bis 2022 zulasten der GKV, basierend auf Daten des Arzneiverordnungs-Report 2023 (4)

Kleinau, A.

Köberle, U.

Bonnet, U.

Lütkehermölle, W.

Dicheva-Radev, S.

Literatur

1 Bonnet U: Gabapentinoide – Densensitizer und GABA-Mimetika. *Psychopharmakotherapie* 2023; 30(6):199–205.

2 Viatris Pharma GmbH. Fachinformation „Neurontin 100/300/400 mg Hartkapseln“; Juli 2023.

3 Upjohn EESV. Fachinformation „Lyrica Hartkapseln“; Februar 2024.

4 Brandt C, Seifert R. Epilepsien. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2023*. Berlin: Springer-Verlag; 2023. S. 553–68.

Zunehmende Verordnung von Gabapentinoiden

In den vergangenen zehn Jahren hat die Verschreibungshäufigkeit von Pregabalin stark zugenommen. Zwischen 2013 und 2022 hat sich die Verordnung von Pregabalin zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verdoppelt: von 71 Mio. definierte Tagesdosen (DDD) auf 144 Mio. DDD (4). Im Vergleich dazu stieg die Verordnungshäufigkeit von Gabapentin weniger stark an (2013: 44 Mio. DDD, 2022: 52 Mio. DDD (Abbildung 1).

Laut Arzneiverordnungs-Report 2023 werden Gabapentin und Pregabalin zulasten der GKV im ambulanten Sektor in Deutschland überwiegend für die Behandlung neuropathischer Schmerzen angewendet (4). Neben den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva und dem selektiven Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Duloxetine (letzterer ist nur zugelassen zur Behandlung der diabetischen Neuropathie) sind Gabapentin und Pregabalin bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen Mittel der ersten Wahl (5).

Die zunehmende Off-Label-Anwendung von Gabapentin und Pregabalin bei Patienten mit chronischen, nicht neuropathischen Schmerzen (z. B. Tumorschmerzen) und psychiatrischen Störungen (z. B. bipolare Störung) könnte den erheblichen Anstieg der Verordnungen (mit-)erklären. In einer Analyse der Verordnungsdaten von vier Millionen Krankenversicherten in Deutschland konnte gezeigt werden, dass die Gabapentinoide zunehmend bei allgemeinen chronischen Schmerzen eingesetzt werden, obwohl ein entsprechender Wirksamkeitsbeleg in dieser Indikation fehlt (6). Bei 11,6 % der Verordnungen für Gabapentin oder Pregabalin lag in dieser Analyse keine zugelassene Diagnose vor.

Abhängigkeitspotenzial von Gabapentinoiden

Gabapentinoide weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit auf und werden missbräuchlich angewendet. Das Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin scheint höher als das von Gabapentin zu sein (7, 8). Auf das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung im Zusammenhang mit Pregabalin wies die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in der Vergangenheit wiederholt hin (9, 10).

Im Vergleich zu Gabapentin wird Pregabalin schneller resorbiert und hat eine höhere Bioverfügbarkeit (Pregabalin: > 90 %, Gabapentin: 33–66 %). Der maximale Plasmaspiegel wird bei Pregabalin bereits nach ca. einer Stunde erreicht, bei Gabapentin erst nach drei bis vier Stunden. Die Resorption von Gabapentin ist im Gegensatz zu Pregabalin sättigbar und sinkt signifikant mit ansteigenden Dosen. Diese pharmakokinetischen Unterschiede, das schnellere Einsetzen eines euphorischen Rausches, die lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung nach oraler Einnahme und die höhere Bioverfügbarkeit könnten ein höheres Missbrauchspotenzial von Pregabalin erklären (11, 12). Durch die GABA-mimetische Wirkung kann sich Euphorie, mit entsprechend rascher Toleranz und die Motivation zur Dosissteigerung, als eine häufig auftretende und bei der missbräuchlichen Anwendung gewünschte Nebenwirkung der Gabapentinoide einstellen (1). Es entsteht ein „Kick“- oder „High-Gefühl“, ein Benzodiazepin-ähnlicher, sedierender und anxiolytischer Effekt. Des Weiteren können die sedierenden Effekte von Alkohol oder Methadon verstärkt werden.

Suchterzeugende Stoffe haben gemeinsam, dass sie in präklinischen Studien von Tieren freiwillig und bevorzugt selbst eingenommen werden. Allerdings zeigte Gabapentin keine relevanten „Drug-liking“-Effekte und auch bei Pregabalin waren diese gering bzw. traten nur bei suprathérapeutischen Dosen auf (8). In diesem Zusammenhang ist

5 Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. S2k-Leitlinie Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. AWMF-Registernummer: 030/114; Version 1.3; Mai 2019 (in Überarbeitung). Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-114>.

6 Viniol A, Ploner T, Hickstein L, Haasensitter J, Klein KM, Walker J et al. Prescribing practice of pregabalin/gabapentin in pain therapy: an evaluation of German claim data. *BMJ Open* 2019; 9(3):e021535. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021535.

7 Bonnet U, Bschor T, Scherbaum N, Schilling C, von Brevem M, Wodarz N. Bundesärztekammer in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Hrsg. Leitfaden „Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Medikamenten“. Vom Vorstand der Bundesärztekammer am 02.05.2022 beschlossen. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Public_Health/Leitfaden-Medikamenten/abhaengigkeit_final-Internetfassung.pdf.

8 Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(12):1185–215. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.430.

9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin (Lyrica®). *Deutsches Ärzteblatt* 2011; 108(4):A-183.

10 Köberle U, Stammschulte T, Acquarone D, Bonnet U. Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2020; 47(1-2):62–65.

11 Bonnet U, Scherbaum N, Schaper A, Soyka M. Phenibut-an Illegal Food Supplement With Psychotropic Effects and Health Risks. *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121(7):222–7. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0003.

12 Evoy KE, Peckham AM, Covey JR, Tidgewell KJ. Gabapentinoid Pharmacology in the Context of Emerging Misuse Liability. *J Clin Pharmacol* 2021; 61 Suppl 2: S89-S99. doi: 10.1002/jcph.1833.

relevant, dass die $\alpha 2\delta$ -1-Untereinheiten der spannungsabhängigen Kalziumkanäle mit NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren interagieren und so die dendritische Spine-Reifung und den Transport der NMDA-Rezeptoren in die Synapsen fördern. Die NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle für die Aktivität der dopaminergen Neurone und die Entwicklung des Suchtgedächtnisses. Eine Beeinflussung des dopaminergen Systems durch Gabapentinoide wird ebenfalls diskutiert (13).

Das Risiko der Entwicklung einer Arzneimittelabhängigkeit, auch bei therapeutischen Dosen, ist in den Fachinformationen von Pregabalin und Gabapentin beschrieben (2, 3). Ferner sind psychische Entzugssymptome wie Nervosität, Angst und Schlafstörungen, vegetative Entzugssymptome wie Schwitzen, Zittern sowie somatische Entzugssymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall bekannt und in der Fachinformation aufgeführt. Des Weiteren können Suizidgedanken nach dem Absetzen von Pregabalin auftreten. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach dem Absetzen kann auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen, welche sich auch bei Anwendung therapeutischer Dosen entwickeln kann (2, 3). Wegen des Risikos von Entzugerscheinungen sollten Gabapentinoide unabhängig von der Indikation schrittweise über einen Zeitraum von mindestens einer Woche abgesetzt werden. Bei höheren Dosen empfiehlt es sich, langsam über mehrere Wochen auszuschleichen.

Die Gabapentinoide zeichnen sich durch eine schnelle Toleranz gegenüber der erwünschten Euphorie aus, was zu erheblichen Dosissteigerungen und Überdosierungen führen kann, was auf die GABA-mimetische Wirkung zurückgeführt werden kann. Die alleinige Überdosierung von Gabapentinen wird als sicher eingestuft, allerdings kann bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen zentral wirksamen Substanzen einschließlich der Opiode die Toxizität erhöht sein (8). Patienten, die mit Gabapentinen behandelt werden, sollten über Symptome eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit informiert und entsprechend überwacht werden. Zu diesen gehören nach (7):

- eigenmächtige Dosissteigerung,
- „Doctor Hopping“,
- versteckter Konsum bzw. Nachweis im Urin ohne vorherige Verordnung,
- wiederholte, nicht plausible Rezeptanforderung,
- Simulation von Symptomen wie Angst, innere Unruhe oder Schmerzen, um Gabapentinoide verschrieben zu bekommen,
- Entzugssymptome (wie Angst, Unruhe, Tremor, hoher Blutdruck, Sinustachykardie, Schlafstörungen, Schwitzen, epileptische Anfälle, Konzentrationsstörungen, verworrenes Denken, Desorientiertheit, meistens optische Halluzinationen, Delir),
- Intoxikationssymptome (wie unangemessene Sedierung, Konzentrations- und Merkfähigkeitsschwäche, Auffassungsstörungen, Tagesschläfrigkeit, Denkverlangsamung, Dysarthrie, Gangataxie).

Beikonsum von Gabapentinen bei Substanzabhängigkeit

Im *National Programme on Substance Abuse Deaths in England* (14) wurden 3051 Todesfälle im Zusammenhang mit Gabapentinen zwischen 2004 und 2020 identifiziert: 913 Fälle mit Gabapentin, 2322 mit Pregabalin, darunter 184 Fälle mit beiden Substanzen. In 38 % der Gabapentin-Fälle und in 41 % der Pregabalin-Fälle wurden die Substanzen illegal

13 Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM et al. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry* 2022; 27(3):1339–49. doi: 10.1038/s41380-021-01386-6.

14 Kalk NJ, Chiu C-T, Sadoughi R, Baho H, Williams BD, Taylor D et al. Fatalities associated with gabapentinoids in England (2004-2020). *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(8):3911–7. doi: 10.1111/bcp.15352.

erworben. In 92 % aller Fälle wurden auch Opioide detektiert, wobei diese nur in einem Viertel ärztlich verordnet wurden. Die postmortale Gabapentinoid-Konzentration im Blut war in der Regel (sub-)therapeutisch, weshalb die Autoren schlussfolgerten, dass ein wesentlicher Teil der Toxizität auf die Wechselwirkung mit Opioiden zurückzuführen ist. Lediglich in zwei Fällen wurde Gabapentin bzw. Pregabalin allein für den Tod verantwortlich gemacht. In 9,7 % (Gabapentin) bzw. 5,3 % (Pregabalin) der Fälle wurde von Suizid als Todesursache ausgegangen.

In einer aktuellen Publikation aus Nordirland (15) wurden 245 Pregabalin-assoziierte Todesfälle aus den Jahren 2012 bis 2019 ausgewertet. Die Mehrheit der Fälle betraf Männer im Alter zwischen 30 und 39 Jahren. In 80 % bzw. 89 % der identifizierten Todesfälle wurden ebenfalls Opioide bzw. Benzodiazepine detektiert. Nur in einem Fall wurde Pregabalin als die alleinige Todesursache angesehen, in 4 % der Fälle ($n = 9$) wurde Pregabalin zwar als die Haupttodesursache angesehen, es wurden aber auch andere potenziell ursächliche Substanzen oder Alkohol nachgewiesen. Bei 73 % der Todesfälle lag eine Mischintoxikation vor.

In einer am rechtsmedizinischen Institut der Universität München angefertigten Dissertation wurden Drogentodesfälle in Südbayern in den Jahren 2009 bis 2014 ausgewertet (16). Es zeigte sich eine seit 2010 steigende Tendenz für den Beikonsum von Pregabalin. Von 2009 bis 2011 konsumierten nur 10 von 355 obduzierten Drogentoten Pregabalin, zwischen 2012 und 2014 dagegen 125 von 406 (Abbildung 2). In keinem der untersuchten Fälle war Pregabalin todesursächlich.

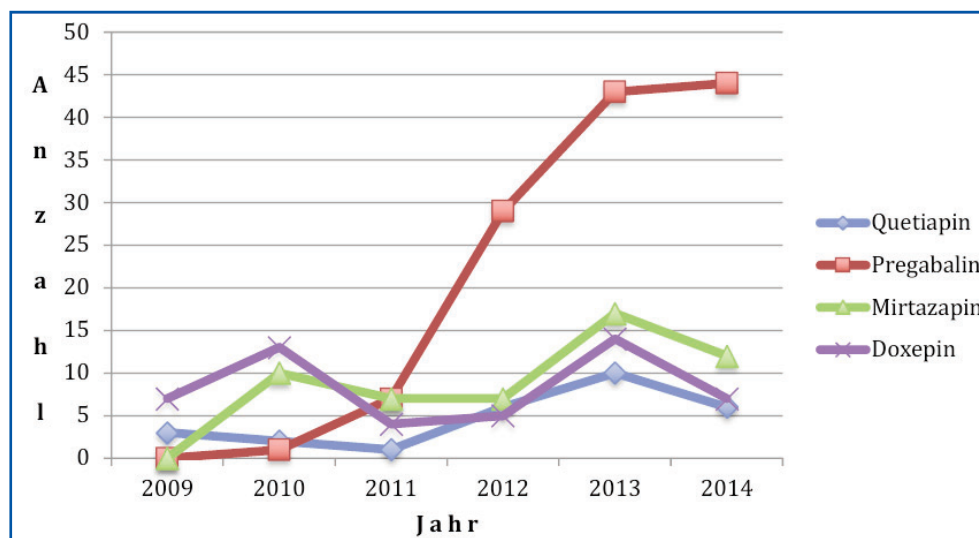


Abbildung 2: Die häufigsten Antidepressiva (Mirtazapin und Doxepin), Neuroleptika (Quetiapin) und Antikonvulsiva (Pregabalin) als Nebenbefunde: Anzahl der obduzierten Drogentoten am Institut für Rechtsmedizin der LMU München von 2009 bis 2014, bei denen der jeweilige Wirkstoff nebenbefundlich identifiziert wurde pro Jahr ((16), mit freundlicher Genehmigung von M. Sturm)

Bei rein statistischen Auswertungen ist zu beachten, dass nicht direkt auf eine Kausalität geschlossen werden kann. Allen Auswertungen von statistischen Daten ist inhärent, dass ein reiner „Bystander“-Effekt nicht ausgeschlossen werden kann. In den oben zitierten Studien waren die Gabapentinoide in der Mehrheit der Todesfälle anwesend, aber nicht ursächlich. Bei Kombinationen mit Opioiden und Sedativa wird eine Kausalität als wahrscheinlicher eingestuft (17).

15 Huddleston WR, Robert Lyness J, Quinn A. Review of the demographic factors and toxicology related to deaths due to pregabalin in Northern Ireland. *J Forensic Leg Med* 2024; 101:102635. doi: 10.1016/j.jflm.2023.102635.

16 Sturm, M. Drogentodesfälle in Südbayern in den Jahren 2009 bis 2014 unter besonderer Berücksichtigung von Fentanyl. Dissertation; LMU München: Medizinische Fakultät. 2019. Verfügbar unter: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/24225/1/Sturm_Michael.pdf.

17 Bonnet U, McAnally H. Gabapentinoids: condemned without sufficient evidence? *Lancet Reg Health Eur* 2023; 28: 100629. doi: 10.1016/j.lanpe.2023.100629.

Bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen in der Vorgeschichte kann ein erhöhtes Risiko für den Missbrauch und die Abhängigkeit von Gabapentinoiden bestehen. Daher sollte der Einsatz von Gabapentinoiden bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (2, 3). Bei der gleichzeitigen Anwendung von Gabapentinoiden und zentralwirksamen, dämpfenden Arzneimitteln einschließlich Opioiden kann es zu einer verstärkten Atemdepression und Sedierung kommen, die tödlich sein können. Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig mit Gabapentin zentral dämpfende Arzneimittel (einschließlich Opioiden) anwenden, müssen auf Anzeichen einer zentralen Dämpfung (z. B. Somnolenz, Sedierung, Atemdepression) beobachtet werden und bei der Verordnung über diese potenziellen Nebenwirkungen aufgeklärt werden (2). Wegen der Gefahr der Atemdepression muss bei gleichzeitiger Anwendung von Pregabalin und zentral dämpfenden Arzneimitteln gegebenenfalls die Dosis angepasst werden (3).

Fazit

In den vergangenen Jahren kam es zu einem starken Anstieg der Verordnungen von Gabapentinoiden in Deutschland. Daten aus verschiedenen Ländern deuten auf einen Anstieg der Pregabalin- und Gabapentin-assoziierten drogenbedingten Todesfälle hin, wobei Gabapentinoide nur ganz vereinzelt als hauptverantwortlich für die Todesfälle angenommen werden. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle lagen Mischintoxikationen vor.

Da Gabapentinoide auch bei therapeutischen Dosierungen und bei Menschen ohne Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte zu einer Abhängigkeit führen können, sollten die Patientinnen und Patienten sorgfältig über die möglichen stimulierenden, euphorisierenden und sedierenden Effekte sowie die rasche Toleranzentwicklung und mögliche Entzugssymptome (körperliche Abhängigkeit) aufgeklärt und entsprechend überwacht werden. Die Patientinnen und Patienten sollten darüber informiert werden, dass eigenmächtige Dosissteigerungen insbesondere in suprathérapeutische Bereiche zu Atemdepression und Koma führen können, insbesondere bei der gleichzeitigen Anwendung anderer zentral dämpfender Substanzen wie Sedativa oder Opioiden. Auch Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion, Atemwegs- oder neurologischen Erkrankungen, Niereninsuffizienz und ältere Patienten könnten ein höheres Risiko für diese schwere Nebenwirkung aufweisen.

Pregabalin und Gabapentin sollten nur für die zugelassenen Indikationen angewendet werden. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit bekanntem Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte ist das Abhängigkeits- und Missbrauchsrisiko erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Gabapentinoiden mit zentral wirksamen, dämpfenden Substanzen wie Opioiden sollte aufgrund der interaktionsbedingten Toxizität bei dieser Patientengruppe vermieden werden. Ist die Anwendung eines Gabapentinoids bei Risikopopulationen unvermeidbar, sollte diese so kurz wie nötig und unter engmaschiger Kontrolle erfolgen. Bei Hinweisen auf eine missbräuchliche Anwendung, wie eine unangemessene Zunahme der Rezeptwünsche oder Berichten über eigenmächtige Dosissteigerungen und Intoxikationen sollte die Behandlung mit dem Gabapentinoid ausschleichend beendet werden. Aufgrund der zum Teil ausgeprägten Entzugssymptomatik sollten die Gabapentinoide – unabhängig von der Indikation – über einen Zeitraum von mindestens einer Woche ausschleichend abgesetzt werden, bei höheren Dosierungen sogar über mehrere Wochen.

Gabapentin und Pregabalin: Take-home-Messages

- Bei beiden Arzneimitteln besteht das Risiko für die Entwicklung einer **Arzneimittelabhängigkeit** auch bei therapeutischen Dosierungen und bei Menschen ohne Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte.
- Bei Patientinnen und Patienten **mit bekanntem Substanzmissbrauch** in der Vorgeschichte ist das Abhängigkeits- und Missbrauchsrisiko bei der Einnahme von Gabapentinoiden erhöht.
- Für beide Substanzen sind Todesfälle bei **gleichzeitiger Anwendung weiterer zentral wirksamer Substanzen** wie Opioide beschrieben.
- Vor der Verordnung sollte **das individuelle Patientenrisiko** für die Entwicklung einer Abhängigkeit sorgfältig geprüft werden.
- Patientinnen und Patienten sollten über dieses Risiko aufgeklärt und hinsichtlich eines **nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs**, eines **Missbrauchs** oder einer **Abhängigkeit** überwacht werden.
- Bei **Komedikation von Gabapentinoiden** mit anderen zentralwirksamen Substanzen, einschließlich Opioiden, muss auf Anzeichen einer zentralen Dämpfung (z. B. Somnolenz, Sedierung, Atemdepression) geachtet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Gabapentinoiden mit **zentral wirksamen, dämpfenden Substanzen wie Opioiden** sollte bei bekanntem Substanzmissbrauch vermieden werden.
- Ist die Anwendung eines Gabapentinoids bei Risikopopulationen – wie Patienten mit Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte oder gegenwärtig – unvermeidbar, sollte diese so **kurz** wie nötig und unter **engmaschiger Kontrolle** erfolgen.
- Gabapentinoide sollten – unabhängig von der Indikation – **langsam** über einen Zeitraum von mindestens einer Woche ausschleichend abgesetzt werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. Anne Kleinau, Bonn
Anne.Kleinau@bfarm.de

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

Prof. Dr. med. Udo Bonnet, Castrop-Rauxel / Essen

Dr. Walburga Lütkehermölle, MBA, Bonn

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

Wer evidenzbasiert argumentiert, bezieht sich auf den aktuellen Wissensstand aus Studien, nicht nur auf persönliche Erfahrungen oder auf die Meinung von Experten. Das bloße Zitat einer Studie ist aber noch keine evidenzbasierte Argumentation. Studien bieten keine unumstößlichen Wahrheiten, sondern Ergebnisse statistischer Analysen. Jeder Studientyp hat dabei spezifische Stärken und Schwächen. Diese Artikelreihe konzentriert sich auf klinische Studien, die experimentell Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln prüfen. In kurzen Beiträgen möchten wir Sie mit dem nötigen „Werkzeug“ ausstatten, um klinische Studien zu Arzneimitteln kritisch zu lesen und sich Ihre eigene, evidenzbasierte Meinung zu bilden.

Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?

Randomisierung – der reine Zufall

Angenommen, Sie sind Hausarzt in einer kleinen Stadt an der Ostsee. Jeden Sommer behandeln Sie zahlreiche Urlauber mit Quallenstichen. Bislang haben Sie den leidgeplagten Patienten immer die Salbe „Medusa“ empfohlen – mit gutem Ergebnis, wie Sie fanden. Doch bei einem Treffen unter Kollegen hören Sie, dass die Salbe „Ictus“ viel wirksamer sein soll. Sie trinken nachdenklich Ihr Glas Wein aus und beschließen, Ihre Erfahrungen experimentell zu überprüfen.¹ Für Ihre kontrollierte Studie möchten Sie zwei Behandlungsgruppen bilden, die sich möglichst ähnlich sind. Wie gelingt das am besten?

Möglichkeit 1: Menschen entscheiden

Ein naheliegender Gedanke wäre, dass Sie selbst die Patienten entweder zu einer Behandlung mit Medusa oder mit Ictus zuteilen. Dafür stellen sie zunächst eine Liste an Merkmalen auf, welche den Krankheitsverlauf oder die Wirksamkeit der Therapie beeinflussen (z. B. Schweregrad des Quallenstichs, Alter, bekannte Allergien). Bei der Zuteilung der Patienten achten Sie darauf, dass sich die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der zuvor festgelegten Merkmale ähneln.

Wo ist der Haken? Egal wie viele objektive Kriterien Sie sich vorab überlegen – es bleibt ein Entscheidungsspielraum, in dem Sie beeinflusst werden durch Ihre Erwartungen und Wünsche. In unserem Beispiel haben Sie bislang gute Erfahrungen mit Medusa gemacht, Sie erwarten also, dass sich Medusa als wirksamer und verträglicher herausstellen wird als Ictus. Nun sitzt Frau Müller vor Ihnen, die gerade eine palliative Chemotherapie beginnen musste. Ist es nicht verständlich, dass Sie Frau Müller zumindest mit dem lästigen Quallenstich so schnell wie möglich helfen wollen? Frau Mayer dagegen, die ständig über ihre neue Hüfte jammert, aber ansonsten keine schweren Erkrankungen hat – warum sollten Sie es ihr nicht zumuten, dass sie einen Versuch mit Ictus unternimmt? Vielleicht setzt sich aber auch Ihr ärztlicher Ehrgeiz durch und sie wollen den besserwisserischen Kollegen beweisen, dass Sie Ihre Patienten all die Jahre richtig behandelt haben. Wäre es dann nicht naheliegend, dass Sie Frau Müller die Salbe Ictus geben und Frau Mayer die Salbe Medusa? Möglicherweise handeln Sie auch unter dem Eindruck einer Fortbildungsreihe, die durch das Unternehmen Medusamper unterstützt wurde. Die Anwendungsbeobachtungen zu Medusa wurden dort äußerst überzeugend präsentiert. Ihre Studie bietet Ihnen jetzt die Chance, dass nächstes Jahr Sie Ihre „Real-world“-Erfahrungen auf dem

Einhart, N.

Dicheva-Radev, S.

Mathes, T.

¹ Bei diesem Gedankenexperiment klammern wir statistische Fragen zur Errechnung der geeigneten Stichprobengröße ebenso aus wie die erforderliche Genehmigung Ihrer Studie durch die zuständige Bundesoberbehörde sowie das notwendige positive Votum der Ethikkommission in Ihrem Bundesland.

Rückblick: Ohne Kontrolle geht nichts:

In kontrollierten Studien gibt es (mindestens) zwei Studienarme: eine Patientengruppe, die das untersuchte Arzneimittel erhält, und (mindestens) eine weitere Patientengruppe, die entweder keine oder eine andere Therapie erhält. Ein kontrolliertes Studiendesign ermöglicht es, zwischen dem natürlichen Krankheitsverlauf und dem Effekt des Arzneimittels zu unterscheiden – allerdings nur dann, wenn die Patientengruppen in allen Merkmalen übereinstimmen, die den Krankheitsverlauf oder die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinflussen.

Kongress vorstellen. Das würde Ihre Kollegen beeindrucken – und mit dem großzügigen Vortragshonorar könnten Sie Ihren Mitarbeitern endlich den gewünschten Kaffeevollautomaten finanzieren. Unabhängig davon, ob Sie persönliche oder finanzielle Interessen haben: Ihre Erwartungshaltungen und Ihr Wunsch nach einem bestimmten Studienergebnis führen (unbewusst) dazu, dass Risikopatienten zwischen den beiden Armen nicht gleichverteilt sind.²

² Es handelt sich hierbei um ein Beispiel zu einem fiktiven Arzt und fiktiven Arzneimitteln. Somit sind auch die geschilderten Gedankengänge, Wünsche und Beweggründe fiktiv. Informationen zum Umgang mit Interessenkonflikten in der Medizin finden Sie hier: [Dtsch Arztebl 2011; 108\(6\): A 256–60.](#)

Confounder (Störfaktoren) beeinflussen sowohl den untersuchten Endpunkt als auch die Intervention, die ein Patient erhält. In der Studie „Medusa versus Ictus“ wird das Merkmal „schwere Vorerkrankung“ zum Confounder, weil dieses Merkmal nicht nur das Ansprechen auf die Therapie, sondern auch die Zuteilung der Intervention beeinflusst (Abbildung 2). Hierdurch entstehen Behandlungsgruppen, die sich in ihrem natürlichen Krankheitsverlauf oder ihrem Ansprechen auf die Therapie unterscheiden. Diese Ungleichheit stört den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen: Es ist unklar, inwieweit die Studienergebnisse auf die unterschiedlichen Interventionen oder aber auf die unterschiedlichen Patientenmerkmale zurückzuführen sind (**Selektionsbias**). Confounder werden am besten vermieden, indem der menschliche Entscheidungsspielraum und der Einfluss äußerer Umstände minimiert wird. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgt dann randomisiert, also rein zufällig. Die Randomisierung führt (tendenziell) zu einer **Strukturgleichheit** der Behandlungsgruppen nicht nur hinsichtlich bekannter und leicht messbarer Patientencharakteristika, sondern auch hinsichtlich noch unbekannter (z. B. genetische Merkmale) bzw. schwer messbarer Faktoren (z. B. Compliance).

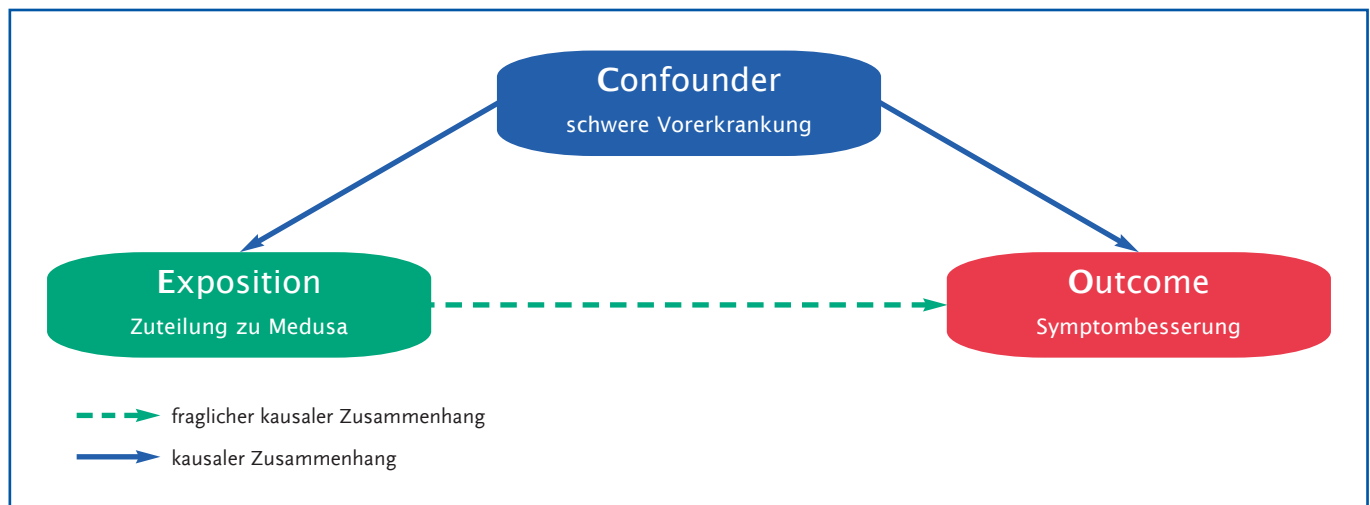


Abbildung 1: Confounding: Eine schwere Vorerkrankung bedingt die Zuteilung zu Medusa und täuscht einen kausalen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Medusa und der Symptombesserung vor. Die schwere Vorerkrankung ist daher ein Confounder.

Möglichkeit 2: Umstände entscheiden

Um sich weder durch Mitleid noch durch Ehrgeiz verführen zu lassen, beschließen Sie, Ihre Patienten in der Vormittagssprechstunde mit Ictus und in der Nachmittagssprechstunde mit Medusa zu behandeln.

Wo ist der Haken? Die Zuteilung anhand eines vorab festgelegten Schemas, das nicht auf Zufall basiert, wird als Quasi-Randomisierung bezeichnet. Dieses Verfahren erhöht im Vergleich zur echten Randomisierung das Risiko für einen Selektionsbias: Erstens besteht die Gefahr, dass die äußeren Umstände selbst zum Confounder werden (siehe Kasten

„Confounder“). So ist es denkbar, dass berufstätige Menschen eher in Ihre Nachmittagsprechstunde kommen, während Menschen, die aufgrund ihres Alters oder chronischer Erkrankungen nicht arbeiten, eher vormittags in Ihre Praxis gehen. Dann verordnen Sie vermehrt jüngeren und gesünderen Menschen Ictus – und die Gleichheit der Behandlungsgruppen ist nicht mehr gewährleistet. Zweitens: Die pfiffige MFA Ihrer Praxis, der gegenüber Sie Ihr Studiendesign angedeutet haben (oder die es durchschaut hat), wird ebenso von Erwartungshaltungen und Wünschen beeinflusst wie Sie. Wenn Frau Müller zufällig ihre Nachbarin ist, liegt es dann nicht nahe, dass Ihre MFA Frau Mayer am Dienstagmorgen in Ihr Sprechzimmer schickt, aber Frau Müller erklärt, dass – leider! – die Sprechstunde so voll sei, dass Sie besser am Nachmittag erneut vorbeischauen sollte?



© Adobe Stock | #590516906

Abbildung 2: Die Kunst der Randomisierung: Zufallszuteilung, die alle relevanten Unterschiede berücksichtigt.

Möglichkeit 3: Zufälle entscheiden

Sie installieren auf Ihrem Praxiscomputer einen Zufallszahlengenerator. Patienten mit geraden Zahlen erhalten Ictus, Patienten mit ungeraden Zahlen erhalten Medusa.

Wo ist der Haken? Eine zufällig generierte Zahl ist im Unterschied zu äußeren Merkmalen des Patienten (wie sein Erscheinen in der Vormittagssprechstunde) kein Confounder. Allerdings muss garantiert sein, dass Ihre MFA nicht die generierte Zufallszahl und damit die Gruppenzuteilung kennt, da andernfalls eine Manipulation der Patientenreihenfolge möglich wäre, indem sie bestimmte „ungewollte“ Patienten nicht (oder erst zu einem anderen Zeitpunkt) in die Studie einschließt. Allgemeiner gesagt: Die Zuteilung in eine Behandlungsgruppe sollte frühestens offengelegt werden, nachdem der Patient in die Studie

aufgenommen wurde. Eine verdeckte Zuteilung (concealed allocation) ist auch in unverblindeten Studien möglich, denn die offene Gabe der Studienmedikation erfolgt erst *nach* der Zuteilung in die Behandlungsarme. Für die verdeckte Zuteilung werden in der Regel IRT (Interactive Response Technology)-Systeme verwendet.

Interactive Response Technology (IRT)

Bei einer Randomisierung werden die Patienten durch ein Dialogsystem per Zufall auf die Behandlungsarme mit dem Prüfarszneimittel und dem Vergleichsarszneimittel (ggf. Placebo) zugeteilt. Solche Randomisierungssysteme werden Interactive Voice Response Systems (IVRS) oder Interactive Web Response Systems (IWRS) genannt. Das IWRS ist webbasiert. Hier gibt der Prüfer über eine Online-Plattform die für die Studie relevanten Patientendaten ein (z. B. Alter oder Geschlecht). Erfüllt der Patient zudem alle Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie, wird ihm über die Datenbank eine Randomisierungsnummer zugeordnet. Damit ist der Patient in der Studie registriert und gleichzeitig randomisiert, d. h. er wurde einem der verschiedenen Behandlungsarme zugeordnet. Früher wurde häufig das IVRS zur Randomisierung von Patienten in klinischen Prüfungen verwendet. Es funktioniert ähnlich wie das IWRS, aber über das Telefon.

Stratifizierung und Blockbildung

Insbesondere bei kleineren Studien können bei der Randomisierung zwei Probleme auftreten: 1. Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich zufällig deutlich in ihrer Größe. 2. Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich zufällig in relevanten Merkmalen.

Das erste Problem (ungleiche Gruppengröße) kann durch **Blockbildung** verhindert werden. Dafür werden die Patienten zunächst in Gruppen (Blöcke) unterteilt. Die Zuweisung zu dem jeweiligen Behandlungsarm erfolgt anschließend innerhalb eines Blocks. Sie könnten sich z. B. für eine Blockbildung von vier Patienten entscheiden, weil Sie die Erfahrung gemacht haben, dass häufig mindestens vier Patienten mit Quallenstich gleichzeitig im Warteraum sitzen. Von diesen vier Patienten werden dann je zwei der Behandlung mit Medusa und Ictus zugeteilt. Je kleiner die Blocklänge ist, desto größer ist bei unverblindeten Studien die Wahrscheinlichkeit, dass die Therapiezuweisung vorausgesagt werden kann: Wenn bei einer Blockgröße von vier Patienten bereits Frau Müller und Frau Meyer zu Medusa randomisiert wurden, dann wissen Sie mit 100-prozentiger Sicherheit, dass die nächsten beiden Patienten Ictus erhalten werden. Idealerweise wird deshalb die Blockgröße im Studienverlauf zufällig variiert.

Dem zweiten Problem (Strukturungleichheit) kann durch **Stratifizierung** entgegengewirkt werden. Dabei werden die wesentlichen Merkmale identifiziert, die die untersuchte Erkrankung beeinflussen können wie z. B. Alter, Krankheitsstadium oder -schweregrad, Geschlecht und Ethnizität. In Abhängigkeit von der Ausprägung eines Merkmals werden die Patienten in verschiedene Schichten (Strata) aufgeteilt. Für jede Schicht erfolgt eine separate Blockbildung und Randomisierung. Wenn Sie z. B. festgestellt haben, dass Quallenstiche bei Kindern und Jugendlichen schneller verheilen, dann sollten Sie für Ihre Studie nach Alter stratifizieren. Auch könnte die Wirksamkeit der Therapie durch den Zeitpunkt des Behandlungsbeginns beeinflusst sein. Möglicherweise sind am Folgetag des Quallenstichs die Beschwerden bereits am Abklingen. Wenn in einem Studienarm Patienten überwiegen, die ihre Behandlung erst zu einem späteren Zeitpunkt beginnen, so zeigen diese eine

schnellere Symptombesserung als die Vergleichsgruppe – auch dann, wenn sie keine wirksamere Therapie erhalten (zu selbstlimitierenden Symptomen siehe auch Kasten: Das praktische Beispiel).

Tabelle 1: Checkliste Randomisierung

Methodische Frage ^a	Fundort in der Primärpublikation	Beurteilung
Wie wurde das Randomisierungsschema erstellt?	in der Regel im Methodikteil („Methods“) beschrieben, oft in einem eigenen Absatz („Randomization and Blinding“)	Eine IT-gestützt generierte Randomisierungssequenz („computer-generated random sequence“) spricht gegen das Vorhandensein eines Confounders. Dieser Aspekt wird oft nicht explizit beschrieben. Bei Nennung einer IRT bzw. eines „central computerized systems“ ist davon auszugehen, dass das Randomisierungsschema methodisch korrekt erstellt wurde.
Wurde die Zuteilung erst nach Aufnahme des Patienten in die Studie offengelegt?		Die Nutzung von IRT („using interactive response technology“) bzw. eines „central computerized system“ spricht für eine verdeckte Zuteilung. Erfolgt eine Blockbildung, sollte insbesondere bei unverblindeten Studien die Bildung kleiner, fester Blöcke vermieden werden (siehe oben, Blockbildung).
Ähneln sich die Gruppen hinsichtlich relevanter Merkmale, die den Krankheitsverlauf oder das Ansprechen auf die Therapie beeinflussen?	fast immer als Tabelle dargestellt („Baseline Demographics and Clinical Characteristics“)	Die Strukturgleichheit muss klinisch beurteilt werden. Die Angabe von p-Werten bei Patientencharakteristika ist nicht zielführend. ^b

^a Diese Fragen orientieren sich am Risk of Bias (RoB) 2 Tool von Cochrane (1), Das RoB 2 Tool wird in einem späteren Artikel dieser Reihe ausführlich vorgestellt.

^b Bei einer Randomisierung stimmt per definitionem die Nullhypothese („Die Wahrscheinlichkeit für eine Merkmalsausprägung ist in beiden Gruppen gleich“). Zufallsschwankungen bei der Merkmalsausprägung werden bei der Hauptanalyse berücksichtigt.

Das praktische Beispiel: Fezolinetant (Veoza)

Fezolinetant ist zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren Hitzewallungen, die mit der Menopause assoziiert sind. Der G-BA sah einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Unter anderem begründete der G-BA (2) seine Entscheidung mit den „grundsätzlichen Unsicherheiten“, die sich aus Unterschieden bei den Patientencharakteristika der Studie DAYLIGHT (3) ergeben. Der durchschnittliche Beginn der Amenorrhö lag bei Patientinnen im Fezolinetant-Arm mehr als ein Jahr länger zurück als bei Patientinnen im Placebo-Arm (Gesamtpopulation: 72 Monate vs. 59 Monate (4), für die Nutzenbewertung herangezogene Teilpopulation: 73 Monate vs. 57 Monate (5)). Da Hitzewallungen überwiegend etwa 4,5 Jahre nach der letzten Regelblutung andauern (2), ist aus Sicht des G-BA unklar, inwieweit sich mehr Patientinnen im Fezolinetant-Arm zu einem Zeitpunkt in der Studie befunden haben, an dem ihre menopausalen Beschwerden bereits begonnen hatten abzunehmen.

Der Randomisierungsprozess wird in der Primärpublikation (3) nur marginal beschrieben. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden umfangreichere Informationen veröffentlicht (4): Ein unabhängiger unverblindeter Statistiker erstellte ein Block-Randomisierungsschema stratifiziert nach Raucherstatus; die Gruppeneinteilung erfolgte durch IRT, wobei Studienärzte und Patientinnen gegenüber der Zuteilung verblindet blieben. Aus methodischer Sicht ist von einer zufälligen Zuteilung in der Studie DAYLIGHT auszugehen. Insbesondere bei Behandlungsgruppen mit weniger als 1000 Teilnehmern können zufallsbedingt einzelne Merkmale ungleich zwischen den Gruppen verteilt sein. Eine klinisch relevante Strukturungleichheit reduziert die Aussagesicherheit der Studie. Um dem entgegenzuwirken, wäre eine Stratifizierung nach dem klinisch wichtigen Merkmal „Zeit nach Beginn der Amenorrhö“ sinnvoll gewesen.

Literatur

- 1 Cochrane Deutschland, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Manual zur Bewertung des Biasrisikos in Interventionsstudien. 2. Auflage, 2021. Verfügbar unter: https://freidok.uni-freiburg.de/files/194900/I-z1FUxpKBjdVB3G/Manual_Bewertung_V2.0.pdf.
- 2 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Fezolinetant (Vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert). 1.8.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10704/2024-08-01_AM-RL-XII_Fezolinetant_D-1035_TrG.pdf.
- 3 Schaudig K, Wang X, Bouchard C, Hirschberg AL, Cano A, Shapiro C M M et al. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy: phase 3b randomised controlled trial. BMJ 2024; 387:e079525. doi: 10.1136/bmj-2024-079525.

Fazit

Die randomisierte kontrollierte Studie ist der Goldstandard der klinischen Forschung, aber Defizite bei der Randomisierung können zu Selektionsbias führen. Dadurch kann die Validität der Studienergebnisse – ihre wissenschaftliche Genauigkeit und Glaubwürdigkeit – kompromittiert werden. In klinischen Studien zu Arzneimitteln ist es daher essenziell, die Studienteilnehmer auf der Grundlage von Zufallsverfahren (Randomisierung) den Behandlungsgruppen zuzuteilen. Das genaue Verfahren der Randomisierung sollte in Publikationen immer explizit beschrieben werden. Insbesondere sollte nachvollziehbar sein, auf welche Weise die Gruppenzuteilung vor Patienten und Studienärzten bis zum Studienbeginn geheim gehalten wurde. Studien ohne Randomisierung oder mit methodisch schlechter Randomisierung liefern verzerrte Ergebnisse und sollten bei Therapieentscheidungen nicht berücksichtigt werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

4 Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) Fezolinetant (VEOZA™). Modul 4 A: Behandlung von Frauen mit moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 25.01. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7459/2024_01_25_Modul4A_Fezolinetant.pdf.

5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause) – Addendum zum Projekt A24-15. Projekt: A24-69; Version 1.0; Stand: 12.7.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7672/2024-08-01_Addendum-IQWiG_Fezolinetant_D-1035.pdf.

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

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

Prof. Dr. Tim Mathes, Göttingen

Enzalutamid: Hepatotoxizität und DILI

Der Fallbericht

Der AkdÄ wurde der Fall eines 78-jährigen Patienten vorgestellt, bei dem ein ossär metastasiertes Prostatakarzinom mit Infiltration in die Blase und Ureteren seit drei Monaten bekannt war. Einen Monat nach der Diagnose des Prostatakarzinoms begann der Patient die antihormonelle Therapie mit Bicalutamid (Testosteronrezeptorblocker), Leuprorelin s.c. (GnRH-Analogon) und Denosumab (RANKL-Antikörper um Knochenabbau zu verhindern). Bicalutamid wurde nach einem Monat durch Enzalutamid (Androgen-Rezeptor-Antagonist) ersetzt. Des Weiteren nahm er Pantoprazol bzw. Esomeprazol, Tamsulosin, Mirtazapin und Metamizol ein. Enzalutamid wurde nach etwa vier Wochen abgesetzt, nachdem ein deutlicher Anstieg der Transaminasen und der Cholestaseparameter aufgefallen war: GOT 520 U/l, GPT 488 U/l, AP 628 U/l, GGT 149 U/l.

Eine Woche später wurde der Patient stationär aufgenommen wegen Bluterbrechens bei refluxbedingtem blutenden Ösophagusulkus mit beginnendem hämorrhagischen Schock und akutem Leberversagen. Bei Aufnahme zeigte sich eine weitere Erhöhung der Leberwerte: Bilirubin 3,5 mg/dl, GOT 604 U/l, GPT 724 U/l, AP 1320 U/l, GGT 591 U/l. Die Hepatitis-Serologie war negativ und die Virusserologie ergab keinen Anhalt für eine aktive Adenoviren-, CMV-, EBV- oder HSV-Infektion. Die Immunserologie zeigte normwertige Titer für ANA und dsDNA. Magnetresonanztomographische Cholangiopankreatikographie (MRCP) ergab keine Zeichen einer mechanischen Cholestase, die Leberhistologie zeigte portale und periportale entzündliche Infiltrate mit Eosinophilen sowie eine kanalikuläre Cholestase. Es bestand kein Hinweis auf einen länger bestehenden Schaden oder eine Autoimmunhepatitis, sodass eine medikamentös-toxische Ursache als möglich erachtet wurde.

Im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts zeichnete sich zunächst eine langsame Besserung aller Leberparameter ab, sodass ein Reexpositionsversuch gegenüber Enzalutamid unternommen wurde, da eine Hepatotoxizität für das Medikament nicht beschrieben ist. Nach Reinduktion von Enzalutamid war jedoch im kurzfristigen Verlauf ein erneuter Anstieg insbesondere der GGT, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubinwerts zu verzeichnen, sodass die Therapie daraufhin erneut abgebrochen wurde. Weitere potenziell hepatotoxische Medikamente (insbesondere Mirtazapin) wurden auch nicht weiter verabreicht. Nebenbefundlich fiel eine schwere asymptomatische Hypokalzämie auf, die oral substituiert wurde. Die Denosumab-Gabe wurde abgebrochen. Angesichts des prolongierten Verlaufs ohne erkennbare Stabilisierung der Cholestaseparameter und der Leberfunktion erfolgte zwei Wochen nach Hospitalisierung eine Prednisolon-Stoßtherapie, unter der Bilirubin und alkalische Phosphatase – bei anhaltend erhöhter GGT – sich normalisierten. Die Transaminasen waren im Verlauf bereits spontan abgefallen. Empfohlen wurde eine Therapieumstellung auf eine antihormonelle Zweitlinientherapie zum Beispiel mit Abirateron nach Stabilisierung der hepatischen Situation.

Das Arzneimittel

Enzalutamid hemmt kompetitiv die Androgenbindung an Androgenrezeptoren und hemmt infolgedessen die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus sowie die Bindung an die DNA, sogar bei Überexpression von Androgenrezeptoren und auch in Prostata-

Sauerbruch, T.

karzinomzellen, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind. Die Behandlung mit Enzalutamid verringert das Wachstum der Prostatakarzinomzellen und kann den Zelltod der Krebszellen und eine Tumorregression induzieren. Enzalutamid ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung von metastasiertem oder nicht metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (1).

Das Krankheitsbild

Viele Arzneimittel werden über die Leber verstoffwechselt und können Leberschädigungen verursachen, die entweder hepatozellulär, cholestatisch oder als eine Mischform eingeordnet werden. Eine akute Leberschädigung durch Medikamente (DILI, drug induced liver injury) wird entweder direkt (dosisabhängig und vorhersehbar, zum Beispiel durch Paracetamol) oder seltener idiosynkratisch (dosisunabhängig und unvorhersehbar) ausgelöst. Möglich ist auch die indirekte immunvermittelte akute Leberschädigung, die mit einer gewissen Latenz auftritt (z. B. durch Checkpoint-Inhibitoren) (2).

Die Laborwerte und die histologischen Befunde legen im vorliegenden Fall nah, dass hier das Bild eines gemischten akuten Leberzellschaden (cholestatisch-hepatozellulär) mit einer persistierenden Cholestase vorliegt. Ein Leberversagen ist aber auszuschließen, da kein Koma, keine Störung der Gerinnung und eine nur mäßige Bilirubin-Erhöhung auftraten. Infektiöse oder autoimmune Ursachen wurden weitgehend ausgeschlossen. Gegen eine Leberschädigung als Folge einer Ischämie sprechen der Verlauf der Leberenzyme sowie die hohen Cholestaseparameter. Eine medikamentöse Ursache ist daher möglich.

Bewertung der Kausalität

Der Abbau von Enzalutamid erfolgt über CYP2C8- und weniger CYP3A4, gleichzeitig ist Enzalutamid ein starker CYP3A4-Induktor. Laut Risk Management Plan zu Xtandi® gibt es derzeit keine Hinweise auf eine direkte oder dosisabhängige Hepatotoxizität im Zusammenhang mit Enzalutamid (3). In der Fachinformation finden sich unter Leber- und Gallenerkrankungen nur erhöhte Leberenzyme als gelegentliche Nebenwirkungen von Enzalutamid wieder (1). LiverTox (siehe Kasten) stuft Enzalutamid als unwahrscheinliche Ursache einer klinisch relevanten Leberschädigung ein (4). Begründet wird dies damit, dass in klinischen Studien vor der Zulassung Transaminasenerhöhungen zwar bei bis zu 10 % der Patienten unter Enzalutamid auftraten, diese aber nicht schwer, vorübergehend und asymptomatisch waren. Fälle von Ikterus und Hepatitis traten nicht auf. Seit der Zulassung und der breiteren Anwendung von Enzalutamid seit über zehn Jahren gab es keine Fallberichte über von Hepatotoxizität. Eine klinisch apparente Leberschädigung durch Enzalutamid wird daher als selten eingestuft, aber nicht gänzlich ausgeschlossen.

Aufgrund der parallelen Gabe einiger Arzneimittel, die zum Teil auch hepatotoxisch sein können, ist für diesen Fall nicht sicher, ob Enzalutamid als verantwortlich für den DILI auszumachen ist. Der Effekt des Absetzens von Enzalutamid und der Reexposition (positive Rechallenge) könnte möglicherweise durch die Gabe von Prednisolon beeinflusst worden sein. Es ist denkbar, dass die Kombination von Arzneimitteln (z. B. Metamizol + Enzalutamid oder Mirtazepin + Enzalutamid) die Toxizität hervorgerufen hat, z. B. durch die vermehrte Bildung von toxischen Metaboliten (Enzalutamid, aber auch Metamizol, sind starke CYP3A4-Induktoren) (Tabelle 1). Die Melder gehen von einer Assoziation mit Enzalu-

Literatur

1 Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation „Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten“; Mai 2024.

2 Zieschang M, Rosien U: Akute Schädigungen der Leber durch Arzneimittel, pflanzliche Heil- und Nahrungsergänzungsmittel. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2023; 50:159–68.

3 European Union Local Risk Management Plan Enzalutamide (Xtandi®). Stand: Juni 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/xtandi-epar-risk-management-plan_en.pdf.

4 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD); 2012.

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

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

Für die einzelnen Arzneimittel wird im LiverTox die Wahrscheinlichkeit für ein DILI kategorisiert. Dies beruht weitgehend auf den Veröffentlichungen in der medizinischen Fachliteratur und ist wichtig für die Beurteilung der Kausalität:

Category A: The drug is **well known**, well described and well reported to cause either direct or idiosyncratic liver injury, and has a characteristic signature; more than 50 cases including case series have been described.

Category B: The drug is reported and **known** or **highly likely** to cause idiosyncratic liver injury and has a characteristic signature; between 12 and 50 cases including small case series have been described.

Category C: The drug is **probably** linked to idiosyncratic liver injury, but has been reported uncommonly and no characteristic signature has been identified; the number of identified cases is less than 12 without significant case series.

Category D: Single case reports have appeared implicating the drug, but fewer than 3 cases have been reported in the literature, no characteristic signature has been identified, and the case reports may not have been very convincing. Thus, the agent can only be said to be a **possible** hepatotoxin and only a rare cause of liver injury.

Category E: Despite extensive use, no evidence that the drug has caused liver injury. Single case reports may have been published, but they were largely unconvincing. The agent is **not believed** or is **unlikely** to cause liver injury.

Category E⁺: The drug is suspected to be capable of causing liver injury or idiosyncratic acute liver injury but there have been no convincing cases in the medical literature. In some situations cases of acute liver injury have been reported to regulatory agencies or mentioned in large clinical studies of the drug, but the specifics and details supportive of causality assessment are not available. The agent is **unproven, but suspected** to cause liver injury.

Category X: Finally, for medications recently introduced into or rarely used in clinical medicine, there may be inadequate information on the risks of developing liver injury to place it in any of the five categories, and the category is characterized as **“unknown.”**

tamid aus, da im relevanten Zeitraum keine weiteren Medikationsänderungen vorgenommen worden waren.

Dies zeigt deutlich, wie schwierig eine Kausalitätsbewertung bei Verdachtsfällen von Nebenwirkungen sein kann, insbesondere wenn mehrere Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden bzw. wenn mehrere konkurrierende Ursachen vorliegen. Im vorliegenden Fall besteht eine mögliche Kausalität aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs und der positiven Rechallenge. Dafür sprechen auch weitere Meldungen zu Enzalutamid in der EudraVigilance-Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (Tabelle 2). Dagegen, dass andere der eingenommenen Arzneimittel, die zum Teil bekannterweise hepatotoxisch sind, eine Rolle gespielt haben, spricht deren lange Einnahmezeit, in der kein DILI auftrat. Ob Enzalutamid allein ursächlich war – oder in einem Zusammenwirken mehrerer potenziell hepatotoxischer Arzneimittel – lässt sich nicht festlegen.

Tabelle 1: Hepatotoxizität der Arzneimittel im Fallbericht

Arzneimittel	Angaben in LiverTox: Wahrscheinlichkeit für DILI ^a (4)	Angaben in der Fachinformation (4.8 Nebenwirkungen zum SOC Leber- und Gallenerkrankungen) ^b
Cefasel	keine Angaben	keine
Denosumab	E ^c (unproven but suspected rare cause of clinically apparent liver injury)	keine
Enzalutamid	E (unlikely cause of clinically apparent liver injury)	gelegentlich: erhöhte Leberenzyme
Esomeprazol	B (rare but likely cause of clinically apparent liver injury)	gelegentlich: erhöhte Leberenzyme; selten: Hepatitis mit und ohne Gelbsucht; sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Leuprorelin	E (unlikely cause of clinically apparent liver injury)	gelegentlich: Erhöhung der Alaninaminotransferase ^c
Metamizol ^d	A (well described although rare cause of clinically apparent liver injury)	nicht bekannt: arzneimittelbedingter Leberschaden einschließlich akuter Hepatitis, Ikterus, erhöhter Leberenzyme
Mirtazapin	C (probable rare cause of clinically apparent liver disease)	selten: Erhöhung der Serum-Transaminasen
Pantoprazol	C (probable rare cause of clinically apparent liver injury)	gelegentlich: erhöhte Leberenzyme (Transaminasen, γ-GT); selten: erhöhtes Bilirubin; unbekannt: Leberzellschädigung; Gelbsucht; Leberversagen
Tamsulosin	D (possible rare cause of clinically apparent liver injury)	keine

^a siehe Kasten zu LiverTox;^b aktuelle Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel, abgerufen über die Lauer-Taxe, Stand: 15.11.2024;^c unter dem SOC Untersuchungen;^d siehe auch: Einhart N, Rosien U: Akutes Leberversagen nach Einnahme von Metamizol. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2024; 51:183–4.

Tabelle 2: In der EudraVigilance-Datenbank gemeldete mögliche Nebenwirkungen zum SOC Leber- und Gallenerkrankungen unter Enzalutamid (22.481 Meldungen zu Enzalutamid, 315 zum SOC Leber- und Gallenerkrankungen) (5)

Gemeldeter Term ^a	Anzahl Meldungen (Stand: 20.11.2024)
abnormale Leberfunktion	72
akutes Leberversagen/Leberversagen	43
DILI	15
Gelbsucht	25
Hepatitis	19
Hepatotoxizität	12
Hyperbilirubinämie	6
Hypertransaminämie	4
Leberläsion	6
Leberschaden	39
Leberzirrhose	13

^a Auswahl von MedDRA-Terms zur Kodierung von möglichem Leberschaden, ggf. kumuliert dargestellt.

⁵ Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen. Online-Zugriff auf Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen. [Stand: 29.11.2024] Verfügbar unter: <https://www.adrreports.eu/de/index.html>.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Meldungen von Verdachtsfällen nicht identisch mit Nebenwirkungen sind und die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen keinen Rückschluss auf die tatsächliche Häufigkeit der gemeldeten Reaktion erlaubt. Auch ist es ohne eine vertiefende Analyse unklar, ob die Kausalität bestätigt werden kann. Die Reaktionen werden Enzalutamid zugeschrieben, weil der Meldende den Verdacht beschreibt, dass Enzalutamid ursächlich sein könnte. Auch andere Arzneimittel können gleichzeitig mit Enzalutamid „angeschuldigt“ werden, wenn sie gleichzeitig verabreicht wurden. Die Entscheidung, welche Arzneimittel als kausal für die Reaktion anzusehen sind, treffen Meldende aufgrund ihrer klinischen Expertise und direktem Kontakt zur Patientin oder zum Patienten.

Fazit für die Praxis

Arzneimittel können Leberschädigungen bedingen und zu schweren Reaktionen führen. Die Ermittlung des „verantwortlichen“ Arzneimittel kann erschwert werden, insbesondere bei Multimorbidität und Polymedikation. Ärztinnen und Ärzte aber auch Patientinnen und Patienten sollten auf mögliche klinische Zeichen einer Leberschädigung wie Juckreiz, Ikterus und Abgeschlagenheit achten. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen unter Enzalutamid sowie unter allen anderen Arzneimitteln sollten der AkdÄ mitgeteilt werden. Nur so können Ärztinnen und Ärzte dazu beitragen, die Arzneimittelsicherheit – und damit auch die Patientensicherheit – zu erhöhen.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch, Bonn
sauerbruch@uni-bonn.de

Nebenwirkungen verhindern: Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Nachdruck aus: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2024; Ausgabe 3: 12-17

Zum Zeitpunkt der Zulassung sind nicht alle Risiken eines Arzneimittels bekannt. Dies liegt daran, dass in klinischen Prüfungen vor der Zulassung die Zahl der Teilnehmenden und die Beobachtungsdauer begrenzt sind. Ferner finden Studien in einem streng definierten „Setting“ statt, das nicht mit den Bedingungen der täglichen klinischen Versorgung verglichen werden kann. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen sowie Nebenwirkungen, die unter Alltagsbedingungen oder erst nach einer längeren Behandlungsdauer auftreten, werden daher in Zulassungsstudien häufig nicht entdeckt. Die Sicherheit von Arzneimitteln muss daher auch nach der Zulassung kontinuierlich weiter überwacht werden. Einen besonderen Stellenwert haben dabei die sogenannten Spontanmeldungen, also Meldungen von vermuteten Nebenwirkungen außerhalb von klinischen Studien („spontan“). Nicht nur Angehörige der Gesundheitsberufe können Nebenwirkungen melden, sondern auch Betroffene, deren Angehörige und Bezugspersonen (1). Ärztinnen und Ärzte sind gemäß der ärztlichen (Muster)Berufsordnung verpflichtet, Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu melden (2). Auch andere Stellen (z. B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM], Paul-Ehrlich-Institut [PEI], pharmazeutische Unternehmer) nehmen Fallmeldungen entgegen. Spontanmeldungen tragen dazu bei, frühzeitig neue Risiken zu erkennen, und sind somit essenziell für eine verbesserte Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Die AkdÄ ist gemäß ihrem Statut als ständiger Fachausschuss der Bundesärztekammer errichtet. Zu ihren Aufgaben gehört neben der Erfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen unter anderem die Information der Ärzteschaft über eine rationale Arzneimitteltherapie und zu Arzneimittelrisiken (3). Die Informationen der AkdÄ sind kostenfrei auf deren Website abrufbar (www.akdae.de).

Bei der Bearbeitung und wissenschaftlichen Bewertung der Fallmeldungen werden die ehrenamtlichen Mitglieder der AkdÄ von Mitarbeitenden der Bundesärztekammer unterstützt. In verschiedenen Besprechungen werden ausgewählte Berichte und mögliche risikomindernde Maßnahmen diskutiert. Die AkdÄ arbeitet dabei eng mit den zuständigen Bundesoberbehörden, dem BfArM und dem PEI, zusammen. Individuelle Fallberichte können so Anlass für Informationen über ein Arzneimittelrisiko durch die AkdÄ sein, z. B. für eine Publikation im Deutschen Ärzteblatt. Durch die enge Zusammenarbeit mit BfArM und PEI können unter Umständen auch regulatorische Konsequenzen angestoßen werden. Zahlreiche Fallberichte an die AkdÄ hatten in der Vergangenheit risikomindernde Konsequenzen (1).

Im vorliegenden Artikel wird anhand von drei beispielhaften Themenkomplexen beleuchtet, wie Nebenwirkungen verhindert bzw. mögliche Folgen vermindert werden können und wie meldende Ärzte gemeinsam mit der AkdÄ hier zu einer verbesserten Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit beitragen.

Köberle, U.

Dicheva-Radev, S.

Vogt, B.

Pühler, W.

Thürmann, P.

Gundert-Remy, U.

Literatur

1 Köberle U et al.: Rolle der AkdÄ im nationalen Pharmakovigilanz-System. Arzneiverordnung in der Praxis. 2024;51 (1): 98-104.

2 Bundesärztekammer: (Muster-) Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung des Beschlusses des 128. Deutschen Ärztetages vom 9. Mai 2024 in Mainz. Verfügbar unter: www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Recht/Musterberufsordnung-AE_09.05.2024.pdf.

3 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: www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Kommission/Organisation/Statuten/Statut.pdf.

Nebenwirkungen verhindern durch Auswertung von Medikationsfehlern

Seit einer Änderung europäischer Regularien werden auch Nebenwirkungen, die durch Medikationsfehler verursacht werden, in den nationalen Pharmakovigilanzsystemen erfasst. Unter einem Medikationsfehler versteht man ein (unbeabsichtigtes) Abweichen vom optimalen Medikationsprozess, die zu einer Schädigung des Patienten führen können. Medikationsfehler können auf allen Ebenen des Medikationsprozesses auftreten – von der Verordnung bis zur Anwendung – und gelten als prinzipiell vermeidbar (4). Die Vermeidung von Medikationsfehlern ist wesentliches Ziel des vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlichten „Aktionsplan[es] zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland“. Mit dem gebündelten Maßnahmenpaket soll auf gesundheitspolitischer Ebene für Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei den unterschiedlichen Akteuren sensibilisiert werden (5). Als Maßnahme aus dem Aktionsplan führte die AkdÄ ein Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern durch, das vom BMG gefördert wurde. Es zeigte sich, dass die Analyse einzelner Fallberichte dazu beiträgt, systematische Fehlerursachen aufzudecken. Die Meldung von Medikationsfehlern ist somit von besonderem Interesse, da unter Umständen risikomindernde Konsequenzen aus einem Bericht abgeleitet werden können, durch die zukünftige Patienten vor dem gleichen Fehler geschützt werden sollen (6).

Unter anderem kommen häufig Fehler bei der Verordnung von Arzneimitteln vor, zum Beispiel Dosierungsfehler oder Fehler aufgrund mangelnder Kenntnis von Begleiterkrankungen oder Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln. Ebenfalls häufig sind Diskrepanzen zwischen Medikationsplänen von Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten (7). Das folgende Beispiel zeigt auf, dass mangelnde Information über unterschiedliche Dosierungsschemata bei unterschiedlichen Erkrankungen zu einem Medikationsfehler führen kann.

Fallbeispiel

Eine 90-jährige Patientin wurde wegen Diarrhö, Stomatitis und Fieber stationär aufgenommen. Im Blutbild zeigte sich eine Panzytopenie mit Agranulozytose (Leukozyten minimal 0,2 Gpt/l). Als Ursache der Agranulozytose wurde eine versehentliche tägliche anstatt wöchentliche Anwendung von Methotrexat seit einer Woche angenommen. Zu diesem Zeitpunkt war die Patientin in ein Seniorenheim umgezogen. Es erfolgte eine Umkehrisolation, Gabe von Calciumfolinat, Antibiotika und Antimykotika. Hierunter stabilisierte sich der Zustand der Patientin (8).

Methotrexat wird in verschiedenen Indikationen angewendet. Während zur Behandlung maligner Erkrankungen eine tägliche Anwendung erforderlich sein kann, darf Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Morbus Crohn nur einmal wöchentlich angewendet werden (9). Das Risiko der akzidentellen täglichen anstatt wöchentlichen Anwendung von Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen ist seit Langem bekannt (10, 11). Nach einem europäischen Risikobewertungsverfahren wurden zusätzliche risikomindernde Maßnahmen festgelegt: Nur Ärzte mit Erfahrung im Umgang mit Methotrexat sollten dieses verschreiben und Betroffene sowie deren Bezugspersonen müssen nachdrücklich und wiederholt über das ungewöhnliche Dosierungsschema aufgeklärt werden. Darüber hinaus wurde ein Warnhinweis auf der Verpackung methotrexat-

4 Aly A-F: Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2015;42(3):99-104.

5 Schubert I et al.: AMTS für und mit Patienten, digital und interprofessionell. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018; 61(9):1059-61. doi: 10.1007/s00103-018-2799-7.

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

7 Assiri GA et al.: What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*. 2018; 8(5):e019101. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019101.

8 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Tägliche statt wöchentliche Gabe von Methotrexat. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2024;51(1):35-6. Verfügbar unter: www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2024-1/035.pdf.

9 Diesinger C et al.: Methotrexat und das Risiko für Medikationsfehler. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2019;(4):4-13.

10 Cairns R et al.: A decade of Australian methotrexate dosing errors. *Med J Aust*. 2016; 205(10):486. doi: 10.5694/mja16.00759.

11 Vial T et al.: Adverse consequences of low-dose methotrexate medication errors: data from French poison control and pharmacovigilance centers. *Joint Bone Spine*. 2019; 86(3):351-355. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.09.006.

haltiger Arzneimittel und die Einführung von Schulungsmaterial beschlossen. Zudem informierte ein Rote-Hand-Brief im Jahr 2019 über die beschlossenen Änderungen (9, 12). Zur Evaluierung des Effekts der neu eingeführten Maßnahmen wurde eine Querschnittsstudie mittels Online-Befragung durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass weder den Angehörigen der Gesundheitsberufe noch den Betroffenen das Risiko bzw. die neuen Sicherheitsmaßnahmen ausreichend bekannt sind (13). Es müssen weitere Anstrengungen unternommen werden, um das Bewusstsein aller Beteiligten für dieses Risiko zu erhöhen. Die AkdÄ informierte daher die Ärzteschaft in verschiedenen Informationsformaten (z. B. Newsletter, Artikel), auch über das besondere Risiko an sogenannten Schnittstellen (z. B. Umzug ins Seniorenheim, Aufnahme ins oder Entlassung aus dem Krankenhaus) (8).

Nebenwirkungen verhindern durch Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete

Nebenwirkungen lassen sich nicht in jedem Fall vermeiden, da sie zu einem erheblichen Teil wirkstoffimmanent sind und auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung auftreten können. Für die zugelassenen Anwendungsgebiete eines Arzneimittels gilt das Nutzen-Risiko-Profil als positiv, das heißt, der zu erwartende Nutzen übersteigt die möglichen Risiken (14). Diese Einschätzung gilt allerdings in der Betrachtung der Gesamtpatientenpopulation, die in den Zulassungsstudien eingeschlossen war. Eine individuelle Person kann dennoch von einer schwerwiegenden Nebenwirkung betroffen sein, auch wenn diese selten oder sehr selten auftritt. Seltene Nebenwirkungen betreffen bis zu eine von 1.000 Personen, die ein Arzneimittel anwenden, sehr seltene Nebenwirkungen bis zu eine von 10.000 Personen. Je nachdem, wie häufig ein Arzneimittel angewendet wird, treten auch seltene und sehr seltene Nebenwirkungen bei mehr oder weniger Personen auf. Die Häufigkeit einer Nebenwirkung kann somit bei strenger Indikationsstellung reduziert werden.

Die Anwendungsbeschränkung von systemisch oder inhalativ angewendeten Fluorchinolonen veranschaulicht dies: Diese Antibiotika können sehr selten schwerwiegende und möglicherweise irreversible muskuloskelettale und neuropsychiatrische Nebenwirkungen auslösen (z. B. Tendinitis, Sehnenruptur, Schmerzen in den Extremitäten, Neuropathien, Depressionen, Psychosen, Beeinträchtigung der Sinne). Diese Nebenwirkungen können die Lebensqualität von Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Das Risiko wurde wiederholt auf europäischer Ebene überprüft und die Anwendungsgebiete von Fluorchinolonen wurden eingeschränkt (15). Dadurch sollen weniger Patienten exponiert und so die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen reduziert werden. Über die Anwendungsbeschränkungen informierten zwei Rote-Hand-Briefe in den Jahren 2019 und 2023 (16, 17). Das Thema ist jedoch komplex und die Rote-Hand-Briefe informieren komprimiert nur über die wichtigsten Fakten. Die AkdÄ möchte ergänzend mit einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt die Ärzteschaft darin unterstützen, die Anwendungsbeschränkungen im klinischen Alltag zu berücksichtigen, unter anderem durch eine tabellarische Übersicht über die Indikationen von Fluorchinolonen (siehe Tabelle). Zusammenfassend gilt, dass Fluorchinolone nur bei bestimmten schweren Infektionen angewendet werden sollten oder wenn alternative Antibiotika nicht angewendet werden können (18). Für die Indikationen, die durch die Anwendungsbeschränkungen entfallen, gilt das Nutzen-Risiko-Profil nicht mehr als positiv (19). Durch die Beschränkung der Anwendung werden derartige schwerwiegende

12 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.

13 Lysen T et al.: Impact of European Union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: A survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024;33(1):e5692. doi: 10.1002/pds.5692.

14 Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 7 des Gesetzes vom 27. März 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 109) geändert worden ist. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf.

15 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Fluorchinolonhaltige Antibiotika: Erinnerung an Maßnahmen zur Verringerung des Risikos für schwerwiegende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potentiell dauerhafte Nebenwirkungen; 7.6.2023 (Stand: 26.08.2024). Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/PRAC/meeting-Highlights/fluorchinolone.html>.

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

17 Zulassungsinhaber Fluorchinolon-haltiger Arzneimittel. Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolon-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.

19 European Medicines Agency: Assessment report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data: Quinolone and fluoroquinolone medicinal products for systemic and inhalation use; EMA/818158/2018. London; 16.10.2018. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-assessment-report_en.pdf.

Nebenwirkungen nicht gänzlich verhindert. Aufgrund der strengen Indikationsstellung werden aber weniger Patienten exponiert, sodass die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen vermindert wird.

Tabelle: Übersicht über die Anwendungsgebiete von Fluorchinolonen (Details siehe jeweilige Fachinformation); Quelle: nach (18)

Keine Anwendung (für diese Indikationen nicht mehr zugelassen)	Anwendung als Mittel der letzten Wahl (wenn andere Antibiotika ungeeignet sind)	Anwendung ohne Einschränkung
nicht schwere oder selbstlimitierende Infektionen (z. B. Pharyngitis, Tonsillitis, Laryngitis, akute Bronchitis) nichtbakterielle Infektionen (z. B. nichtbakterielle [chronische] Prostatitis) Prävention von Reisediarrhö Prävention von rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege Prophylaxe bei Operationen/Eingriffen am Urogenitaltrakt schwerwiegende Nebenwirkung nach früherer Anwendung eines Chinolons oder Fluorchinolons	überwiegend leichte bis mittelschwere Infektionen (z. B. unkomplizierte Zystitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, ambulant erworbene Pneumonie, komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, akute bakterielle Rhinosinusitis, akute Otitis media)	bestimmte schwere Infektionen

Ein weiteres Beispiel, bei dem durch sorgfältige Auswahl des geeigneten Arzneimittels schwerwiegende Nebenwirkungen verringert werden können, sind kombinierte hormonale Kontrazeptiva. Diese weisen ein Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse auf. Das Risiko ist jedoch unter anderem in Abhängigkeit von der verwendeten Gestagenkomponente unterschiedlich hoch (20). Das niedrigste Risiko weisen Präparate auf, die neben einem Östrogen Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten. Solche Kontrazeptiva sollten daher bevorzugt verordnet und die individuellen Risikofaktoren der Patientin berücksichtigt werden. Dazu zählen Rauchen, Übergewicht, Alter ab 35 Jahren, Immobilisierung und genetische Prädisposition (21). Meldungen von Verdachtsfällen venöser Thromboembolien an die AkdÄ deuten darauf hin, dass nicht immer primär kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit niedrigem Risiko verordnet werden – möglicherweise, weil das unterschiedlich hohe Risiko dieser Kontrazeptiva nicht ausreichend bekannt ist. Deswegen informierte die AkdÄ die Ärzteschaft wiederholt über dieses Risiko (beispielsweise (22)).

Folgen von Nebenwirkungen vermindern

Nebenwirkungen lassen sich nicht gänzlich vermeiden. Daher ist es essenziell, diese frühzeitig zu erkennen, insbesondere wenn sie schwerwiegend sind. Dies bedeutet, dass nicht nur die Angehörigen der Gesundheitsberufe, sondern auch Patienten mögliche Risiken kennen müssen, um adäquat reagieren zu können. Für die Aufklärung von Patienten kann neben der Fach- und Gebrauchsinformation in vielen Fällen auch Schulungsmaterial herangezogen werden. Im Fall der oben erwähnten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva informiert eine Informationskarte die Anwenderin beispielsweise über Symptome, die auf

20 Dragoman MV et al.: A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(3):287-294. doi: 10.1002/ijgo.12455.

21 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Verordnung solcher mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien, Nutzung des behördlich beauftragten Schulungsmaterials; Rote-Hand-Brief; 30.9.2021.

22 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Nebenwirkungen aktuell: Venöse thromboembolische Ereignisse unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva. *Arzneiverordnung in der Praxis.* 2022;50(2):110.

ein venöses oder arterielles thromboembolisches Ereignis hindeuten, und darüber, dass ggf. unverzüglich ärztlicher Rat gesucht werden soll (23). Schulungsmaterial kann unter anderem auf den Websites des BfArM und des PEI abgerufen werden.

Immer wieder erhält die AkdÄ Meldungen von Agranulozytosen in vermutetem Zusammenhang mit Metamizol. Auch dieses Risiko wird sich nicht gänzlich vermeiden lassen, da der Wirkstoff Metamizol – sehr selten – diese schwerwiegende Blutbildveränderung verursachen kann. Aus den Meldungen an die AkdÄ geht jedoch auch hervor, dass Agranulozytosen trotz typischer klinischer Symptome manchmal erst verspätet diagnostiziert und somit die Behandlung verzögert eingeleitet wird. Auch hier gilt, dass alle Beteiligten typische Symptome kennen müssen, um adäquat reagieren zu können (siehe Kasten unten) (24, 25).

Der PRAC empfiehlt im Rahmen seiner jüngst abgeschlossenen Überprüfung die Aktualisierung der Produktinformationen, um das Bewusstsein für das bekannte Risiko für Agranulozytose zu schärfen und ihre frühzeitige Erkennung und Diagnose zu erleichtern (26). Aus Sicht der AkdÄ ist Metamizol insbesondere bei der Behandlung starker Schmerzen unentbehrlich. Bei der Verordnung sollten die zugelassenen Indikationen bedacht werden, um nicht durch zu niederschwellige Anwendung unnötig viele Agranulozytosefälle zu generieren (siehe Kasten). Es sei daran erinnert, dass nicht schwere Kopf-, Zahn-, Bauch- oder Rückenschmerzen nicht von der Zulassung abgedeckt sind (25). Neben der strengen Indikationsstellung und der Beachtung der Anwendungsgebiete sollten sowohl die Angehörigen der Gesundheitsberufe als auch Patienten durch geeignete Informationsmaßnahmen an das Risiko erinnert werden.

23 Wichtige Informationen über kombinierte hormonale Kontrazeptiva („Pillen“ und andere Verhütungsmittel mit Östrogenen und Gestagenen) und das Risiko für Blutgerinnsel: Informationskarte für die Anwenderin; Version 3; September 2021. Verfügbar unter: www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/g-l/kombinierte-hormonelle-kontrazeptiva-patienten.pdf.

24 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Agranulozytose nach Einnahme von Metamizol; Drug Safety Mail 2017-37; 15.11.2017. Verfügbar unter: www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2017-37.

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

26 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Metamizolhaltige Arzneimittel: Risiko für Agranulozytose – erneute Überprüfung. 06.09.2024 [Stand: 11.09.2024]. Verfügbar unter: www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metamizol2.html.

Zugelassene Anwendungsgebiete von Metamizol und typische Symptome metamizolinduzierter Agranulozytosen (nach (25))

Zugelassene Anwendungsgebiete von Metamizol:

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

Typische Symptomtrias metamizolinduzierter Agranulozytosen:

- Fieber
- Halsschmerzen
- entzündliche Schleimhautläsionen (z. B. Stomatitis aphthosa, Pharyngitis, Tonsillitis, Proktitis)

Fazit

Medikationsfehler gelten als vermeidbar. Daher müssen Anstrengungen unternommen werden, systematische Fehlerursachen zu erkennen und zu beheben. Nebenwirkungen lassen sich jedoch nicht gänzlich vermeiden, da sie zu einem erheblichen Teil nicht durch Fehler verursacht werden, sondern wirkstoffimmanent sind. Durch Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete und strenge Indikationsstellung kann die Zahl der Exponier-

ten und somit die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen verringert werden. Um Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und ggf. eine geeignete Behandlung einleiten zu können, ist es notwendig, dass nicht nur Ärzte, sondern auch Patienten die Risiken der angewendeten Arzneimittel kennen. Spontanmeldungen von Medikationsfehlern und anderen Nebenwirkungen sind häufig Anlass für risikomindernde Maßnahmen und tragen somit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit bei. Ärzte, die gemäß der ärztlichen Berufsordnung vermutete Nebenwirkungen an die AkdÄ melden müssen, können hierzu das [Meldeformular der AkdÄ](#) nutzen. Die AkdÄ informiert die Ärzteschaft u. a. auf der Basis von wissenschaftlichen Auswertungen dieser Meldungen regelmäßig über relevante Arzneimittelrisiken, zum Beispiel in Bekanntgaben im Deutschen Ärzteblatt oder in der Zeitschrift *Arzneiverordnung in der Praxis*. Die unabhängigen Informationen können kostenfrei auf der [AkdÄ-Website](#) abgerufen werden. Dort kann auch der Newsletter Drug Safety Mail abonniert werden, mit dem zum Beispiel über Rote-Hand-Briefe informiert wird.

Eine besondere Gelegenheit, sich im Bereich AMTS und Pharmakovigilanz zu informieren und zu vernetzen, bietet der „6. Deutsche Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“, der vom 24. bis 25. Oktober 2024 im Langenbeck-Virchow-Haus in Berlin stattfindet. Dies ist der interprofessionelle Kongress für AMTS im deutschsprachigen Raum, auf dem sich Ärzte, Apotheker, Pflegefachpersonen, Patientenvertretungen, Forschende und Entscheidungsträger vernetzen und die AMTS gemeinsam voranbringen. In diesem Rahmen haben beispielsweise Experten der AkdÄ, der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), von BfArM und PEI sowie der Schweizer Arzneimittelbehörde Swissmedic einen Workshop zu „Medikationsfehler und Pharmakovigilanz“ vorbereitet, der Raum für den gemeinsamen Austausch auf diesem Gebiet gibt. Nähere Informationen finden Sie auf der [Veranstaltungswebsite](#).

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev Berlin

Dipl.-Pharm. Birgit Vogt, Berlin

Dr. med. Wiebke Pühler, Berlin

Prof. Dr. med. Petra Thürmann, Wuppertal

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

Nebenwirkungen aktuell

Spirale und extrauterine Schwangerschaft

Der Fall	Nach 4,5 Jahren der Anwendung eines Levonorgestrel-haltigen intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems (Kyleena®) entwickelte eine 25-jährige Patientin eine Tubargravidität. Die Hormonspirale lag nach Angabe der meldenden Gynäkologin korrekt. Die Patientin musste stationär behandelt werden und hat sich dann vollständig erholt.
Bewertung	Kyleena® ist zugelassen zur Kontrazeption für eine Anwendungsdauer von bis zu fünf Jahren. Der 1-Jahres-Pearl-Index liegt gemäß Fachinformation bei 0,16, der 5-Jahres-Pearl-Index bei 0,29 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,16–0,50) (1). Etwa die Hälfte der Schwangerschaften, die während der Anwendung auftreten, sind wahrscheinlich ektopisch (1). Intrauterinpassare (IUP) wie Kyleena® sind ein Risikofaktor für ektopische Schwangerschaften (2). Ektopische Schwangerschaften können lebensbedrohliche Komplikationen zur Folge haben. Eine frühzeitige Diagnose ist essenziell, um die mütterliche Mortalität zu verringern und optimale Behandlungsergebnisse zu erzielen (2).
Fazit	Frauen, die Levonorgestrel-haltige IUP wie Kyleena® anwenden, müssen über die Symptome ektopischer Schwangerschaften aufgeklärt werden. Hierzu zählen unter anderem einseitige Unterbauchschmerzen, vaginale Blutungen, Schmerzen an der Schulter Spitze (durch Reizung des Zwerchfells bei Austritt von Blut in den Bauchraum) sowie Kollaps infolge einer inneren Blutung bei Ruptur einer anatomischen Struktur (3). Die Symptome können unspezifisch sein und anderen Erkrankungen wie Appendizitis, Divertikulitis oder Zystitis ähneln. Bei akuten Unterleibsschmerzen bzw. wenn eine Frau im gebärfähigen Alter sich akut unwohl fühlt, sollte ein Schwangerschaftstest erfolgen (2, 4). Ist dieser positiv, muss bei Anwendung eines IUP eine ektopische Schwangerschaft erwogen und weitere Diagnostik durchgeführt werden (3).

Literatur

- 1 Jenapharm GmbH & Co. KG. Fachinformation Kyleena™; März 2023.
- 2 Flanagan HC, Duncan WC, Lin C-J, Spears N, Horne AW. Recent advances in the understanding of tubal ectopic pregnancy. *Fac Rev* 2023; 12:26. doi: 10.12703/r/12-26.
- 3 Jenapharm. Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe (LNG-IUS); Version 3, Stand 02/2023: Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/g-l/levonorgestrel-jaydess-kyleena-mirena-aerzte.pdf>.
- 4 (Franco PN, García-Baizán A, Aymerich M, Maino C, Frade-Santos S, Ippolito D et al. Gynaecological Causes of Acute Pelvic Pain: Common and Not-So-Common Imaging Findings. *Life* (Basel) 2023; 13(10). doi: 10.3390/life13102025.



© Adobe Stock | #35651642

Abbildung 1: Intrauterinsystem zur hormonellen Empfängnisverhütung

Die AkdÄ
AVP@baek.de

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„UAW-News International“: Psychiatrische und sexuelle Nebenwirkungen von Finasterid

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2024; 121: A 1406

Finasterid-Filmtabletten werden bei Männern in Frühstadien der androgenetischen Alopezie angewendet (1 mg pro Tag) (1). Zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) und zur Reduzierung des Risikos einer akuten Harnretention und BPH-bedingter chirurgischer Eingriffe ist Finasterid in der Dosierung 5 mg pro Tag indiziert (2). Für die Behandlung der androgenetischen Alopezie ist auch ein Spray zur topischen Anwendung auf der Kopfhaut zugelassen (3). Nachfolgend werden die Risiken der systemischen Anwendung erörtert, sofern nicht explizit die topische Applikation adressiert ist.

Finasterid ist ein kompetitiver Hemmer der 5-alpha-Reduktase (insbesondere des Typ 2), durch welche Testosteron in Dihydrotestosteron konvertiert wird. Die regelmäßige Anwendung von Finasterid führt zu einer 70%-igen Reduktion der Dihydrotestosteron-Konzentration im Serum (4). Als lipophile Substanz passiert Finasterid die Blut-Hirn-Schranke und beeinflusst auch den Stoffwechsel verschiedener neuroaktiver Steroide und Neurotransmitter (4–6). Da Wachstum und Vergrößerung der Prostata sowie die Entwicklung einer BPH von Dihydrotestosteron abhängig sind, führt die Hemmung der 5-alpha-Reduktase zu einer Reduktion des Prostatavolumens (2). Die glattenbildende Kopfhaut von Männern mit androgenetischem Haarausfall enthält verkleinerte Haarfollikel und erhöhte Mengen an Dihydrotestosteron. Durch Hemmung der 5-alpha-Reduktase kann sich der glattenbildende Prozess zurückbilden (1). Die Anwendung erfolgt in der Regel langfristig. Nach Absetzen können die Beschwerden von BPH oder Haarausfall wieder auftreten (7). Finasterid ist nicht angezeigt zur Behandlung von Frauen und Kindern (1, 2).

Zur Behandlung der BPH wurden 2022 über 50 Millionen definierte Tagesdosen von Finasterid zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet (8). Da Finasterid zur Behandlung der androgenetischen Alopezie (sog. Lifestyle-Indikation) nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig ist (9), ist die Anzahl der Verschreibungen nicht bekannt.

Bei beiden Anwendungsgebieten und Dosierungen sind sexuelle Dysfunktion und psychiatrische Symptome als Nebenwirkungen bekannt. Sexuelle Störungen unter Finasterid sind nicht ungewöhnlich und in der Regel vorübergehend. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass diese bei einer Untergruppe von Patienten nach Absetzen von Finasterid bestehen bleiben können – möglicherweise sogar jahrelang (4, 5). Anhaltende sexuelle Störungen, die mindestens drei Monate nach Absetzen von Finasterid persistieren, werden auch als „Post-Finasterid-Syndrom“ (PFS) bezeichnet. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, reduzierte Reaktion auf sexuelle Stimulation, erektile Dysfunktion und vermindertes sexuelles/orgasmisches Empfinden. Als psychiatrische Symptome im Rahmen eines PFS werden weiterhin kognitive Beeinträchtigung, Depressivität und Suizidalität diskutiert. Verschiedene weitere, teilweise unspezifische Symptome können vorkommen

Literatur

- 1 Organon Healthcare GmbH. Fachinformation Propecia® 1 mg Filmtabletten; März 2024.
- 2 Organon Healthcare GmbH. Fachinformation Proscar® 5 mg Filmtabletten; März 2024.
- 3 Laboratoires Bailleul S.A. Fachinformation Fynzur für Männer 2,275 mg/ml, Spray zur Anwendung auf der Haut (Kopfhaut), Lösung; Juli 2022.
- 4 Leliefeld HHJ, Debruyne FMJ, Reisman Y. The post-finasteride syndrome: possible etiological mechanisms and symptoms. *Int J Impot Res* 2023. doi: 10.1038/s41443-023-00759-5.
- 5 Pereira AFJR, Coelho TOdA. Post-finasteride syndrome. *An Bras Dermatol* 2020; 95(3):271–7. doi: 10.1016/j.abd.2020.02.001.
- 6 Giatti S, Diviccaro S, Cioffi L, Cosimo Melcangi R. Post-Finasteride Syndrome And Post-Ssri Sexual Dysfunction: Two Clinical Conditions Apparently Distant, But Very Close. *Front Neuroendocrinol* 2024; 72:101114. doi: 10.1016/j.yfrne.2023.101114.
- 7 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Safety review of finasteride: public assessment report; April 2024. Verfügbar unter: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6630abd087bdbae4ab19adc9/Finasteride_PAR_Accessible.pdf.
- 8 Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2023. Berlin: Springer-Verlag; 2023.
- 9 Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie. Gesetzliche Verordnungs-ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen: Verordnungs-ausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel); 18.8.2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-817/AM-RL-II-Lifestyle-2023-08-18.pdf>.

(5, 10). Es ist bislang nicht klar, warum bei bestimmten Patienten Symptome auch nach Absetzen lange Zeit persistieren können (4). Anscheinend können solche Symptome unabhängig von Alter, Dosierung oder Behandlungsdauer auftreten (5, 6).

Die britische Arzneimittelbehörde (MHRA) überprüfte kürzlich das Risiko persistierender psychiatrischer und sexueller Nebenwirkungen von Finasterid. Eine Auswertung von 375 Fallberichten zu sexueller Dysfunktion und 231 Berichten zu depressiven Erkrankungen durch die MHRA ergab, dass die Symptome im Mittel nach 330 Tagen Behandlung auftraten bei einer Spannweite von einem bis knapp 6000 Tagen (7). Eine systematische Literaturrecherche der MHRA ergab uneindeutige Ergebnisse. Allerdings wiesen die eingeschlossenen Studien methodische Limitationen (z. B. kleine Fallzahl, Recall- und Selektions-Bias) auf. Interessanterweise wurden derartige Symptome häufiger bei Männern mit Alopezie beobachtet als bei Männern mit BPH. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt (7). Insgesamt kam die MHRA zu dem Schluss, dass trotz gegenläufigen Ergebnissen und verschiedenen methodischen Limitationen der Studien insgesamt genügend Evidenz für das Risiko psychiatrischer und sexueller Nebenwirkungen vorliegt. Hinsichtlich der Frage, ob und wie lange die psychiatrischen Nebenwirkungen persistieren, verwies die MHRA darauf, dass der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der Europäischen Arzneimittel-Agentur die Zulassungsinhaber aufgefordert hat, dies im nächsten regelmäßig aktualisierten Bericht über die Unbedenklichkeit Finasterid-haltiger Arzneimitteln (Periodic Safety Update Report) zu adressieren (7).

Dies deckt sich mit den aktuellen Angaben in den deutschen Fachinformationen der Filmtabletten: Für Finasterid 1 mg wurde 2017 Depression als Nebenwirkung in die Fachinformation aufgenommen. Bei Finasterid 5 mg war Depression bereits als Risiko aufgeführt. Ferner wurde für beide Dosisstärken ein Warnhinweis bezüglich depressiver Verstimmung, Depression sowie Suizidgedanken eingeführt (11). Nach Auskunft des BfArM werden künftig nach erfolgtem Abschluss einer Änderungsanzeige Suizidgedanken auch im Abschnitt „Nebenwirkungen“ der Fachinformationen aufgeführt. Weiterhin wird in der Fachinformation auf das Risiko sexueller Funktionsstörungen (z. B. erektile Dysfunktion, verminderte Libido, Ejakulationsstörungen) hingewiesen, die auch nach dem Absetzen persistieren können (1, 2). Die Fachinformation der topischen Lösung informiert unter dem Abschnitt „Warnhinweise“ darüber, dass auch bei topischer Anwendung Dihydrotestosteron abnahm, allerdings weniger stark als bei systemischer Anwendung. Daher gilt das Risiko sexueller Störungen bei topischer Anwendung als weniger wahrscheinlich. Berichte über Stimmungsänderung oder Depression liegen im Zusammenhang mit dem Spray bislang nicht vor. Angesichts des Risikos bei oraler Anwendung sollten Patienten jedoch auch bei topischer Anwendung ärztlichen Rat einholen, wenn psychiatrische Symptome auftreten (3).

In Deutschland informierte ein Rote-Hand-Brief im Jahr 2018 über die psychiatrischen und sexuellen Nebenwirkungen von Finasterid (12). Ausführliche Informationen zu Depressionen und sexuellen Störungen im Zusammenhang mit der (systemischen) Anwendung von Finasterid zur Behandlung der androgenetischen Alopezie sind einer Publikation von Mitarbeitenden des BfArM zu entnehmen (13). Die britische MHRA erinnerte kürzlich in einem Newsletter an die Risiken und wies auf die Einführung einer Patientenkarte in Großbritannien hin, die die Aufmerksamkeit für psychiatrische und sexuelle Nebenwir-

10 Healy D, Bahrick A, Bak M, Barbato A, Calabrò RS, Chubak BM et al. Diagnostic criteria for enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, finasteride and isotretinoin. *Int J Risk Saf Med* 2022; 33(1):65–76. doi: 10.3233/JRS-210023.

11 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Finasteridhaltige Arzneimittel – psychiatrische Nebenwirkungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2017; (2):38.

12 Zulassungsinhaber und Vertreiber von finasteridhaltigen Arzneimitteln in Deutschland. Mögliche Risiken bei der Anwendung finasteridhaltiger Arzneimittel (1 mg und 5 mg Dosierung) sowie Empfehlungen zur Aufklärung Ihrer Patienten; Rote-Hand-Brief; 5.7.2018.

13 Sachs B, Fischer-Barth W, Bick N. Depressionen und sexuelle Funktionsstörungen unter Anwendung von Finasterid zur Behandlung der androgenetischen Alopezie. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2018; (3):11–6.

kungen erhöhen soll, einschließlich persistierender sexueller Symptome (14). Um die Datenbasis zu verbessern, sollten Studien mit ausreichender Fallzahl und angemessener Methodik durchgeführt werden (7).

Fazit

Die Behandlung mit Finasterid-Filmtabletten (1 mg und 5 mg) birgt das Risiko psychiatrischer und sexueller Nebenwirkungen. Es gibt Hinweise darauf, dass sexuelle Nebenwirkungen nach Absetzen persistieren können. Gemäß Fachinformation sollten Patienten hinsichtlich psychiatrischer Symptome überwacht werden. Die Behandlung der Alopezie sollte abgebrochen und medizinischer Rat eingeholt werden, wenn solche Symptome auftreten. Patienten mit BPH sollten ärztlichen Rat einholen (und nicht eigenständig die Behandlung abbrechen) (1, 2).

Die MHRA empfiehlt darüber hinaus, Patienten vor der Verschreibung von Finasterid nach Depression und Suizidalität in der Vorgeschichte zu befragen und Patienten nicht nur hinsichtlich psychiatrischer, sondern auch sexueller Störungen zu beobachten (14). Die Anwendung von Finasterid bei Patienten mit Depression oder sexueller Dysfunktion in der Vorgeschichte sollte sorgfältig geprüft werden (5). Da Betroffene psychische Veränderungen möglicherweise nicht selbst bemerken, sollten sie Angehörige oder Freunde über die Anwendung von Finasterid und dessen Risiken informieren (14).

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

Sie können sich unter <https://www.akdae.de/newsletteranmeldung> für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

¹⁴ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Finasteride: reminder of the risk psychiatric side effects and of sexual side effects (which may persist after discontinuation of treatment); 29.4.2024. Verfügbar unter: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/finasteride-reminder-of-the-risk-psychiatric-side-effects-and-of-sexual-side-effects-which-may-persist-after-discontinuation-of-treatment>.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
akdae@baek.de

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

Insulin icodec (Awiqli®) ▼¹ – Markteinführung

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Insulin icodec ist seit Mai 2024 zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Wie alle Insulinanaloga senkt Insulin icodec den Blutzuckerspiegel, indem es die periphere Glukoseaufnahme verstärkt und die Glukoseproduktion in der Leber hemmt. Insulin icodec unterscheidet sich von anderen Basalinsulinen durch seine lange Halbwertszeit von 196 Stunden. Aufgrund der starken Affinität zu Albumin bildet sich nach subkutaner Injektion ein Depot an Albumin-gebundenem Insulin im Blutplasma, aus dem die Insulinmoleküle nur sehr langsam freigesetzt werden. Zudem verlangsamt eine im Vergleich zum Humaninsulin veränderte Aminosäuresequenz den enzymatischen Abbau von Insulin icodec. Aufgrund der langen Halbwertszeit wird Insulin icodec einmal pro Woche subkutan als Basalinsulin injiziert. Bei Beginn der Therapie bzw. bei Dosisänderungen ist mit einem verzögerten Wirkeintritt zu rechnen.

Markteinführung

Insulin icodec ist seit 01.09.2024 auf dem deutschen Markt verfügbar.

Bewertung

Insulin icodec (Awiqli®) wird aufgrund seiner sehr langen Halbwertszeit nur einmal wöchentlich injiziert. In den Zulassungsstudien senkte es den HbA_{1c}-Wert ähnlich stark wie die Basalinsuline Insulin glargin und Insulin degludec. Es gibt Hinweise, dass unter Insulin icodec eine stärkere Gewichtszunahme auftritt als unter anderen Basalinsulinen.

Bei einer *Basalinsulin-unterstützten Therapie* (ohne Bolusinsulin) waren Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl) insgesamt selten, aber gehäuft unter Insulin icodec. In der einzigen verblindeten Zulassungsstudie bestand unter Insulin icodec ein signifikant um den Faktor 3 erhöhtes Risiko für Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin degludec. Aufgrund dieser Studienergebnisse ist unter Insulin icodec durchschnittlich mit einer Hypoglykämie innerhalb von drei Jahren zu rechnen, unter Insulin degludec durchschnittlich mit einer Hypoglykämie innerhalb von zehn Jahren. Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten, waren bei einer Basalinsulin-unterstützten Therapie sehr selten. Die geringe absolute Risikoerhöhung für Hypoglykämien ist aus Sicht der AkdÄ individuell abzuwägen gegen die reduzierte „Spritzenlast“ unter Insulin icodec und die hierdurch gegebenenfalls verbesserte Adhärenz.

Bei *Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) mit Basis-Bolus-Therapie* zeigte sich in der Zulassungsstudie kein erhöhtes Hypoglykämierisiko unter Insulin icodec. Bei einer Basis-

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.

Bolus-Therapie wird die „Spritzenlast“ durch Insulin icodec allerdings nur geringfügig reduziert. Eine Basis-Bolus-Therapie mit Insulin icodec kann aus Sicht der AkdÄ bei DMT2 eine Option darstellen, wenn im Einzelfall die Vermeidung von Injektionen einen besonders hohen Stellenwert hat. Die Studienergebnisse legen nahe, dass bei einer Umstellung auf Insulin icodec die Menge des Bolusinsulins angepasst werden muss.

In der Zulassungsstudie zu *Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1)* bestand unter der Basis-Bolus-Therapie mit Insulin icodec ein nahezu doppelt so hohes Risiko für Hypoglykämien wie unter Insulin degludec. Da die Hypoglykämierate bei DMT1 insgesamt hoch war, zeigte sich eine klinisch relevante absolute Risikoerhöhung: Innerhalb eines Jahres traten durchschnittlich zehn zusätzliche Hypoglykämien unter Insulin icodec auf. Auch schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten, waren unter Insulin icodec häufiger als unter Insulin degludec (47 vs. 17). Nach Einschätzung der AkdÄ überwiegt bei DMT1 das Hypoglykämierisiko unter Insulin icodec deutlich die geringfügige Reduktion der Insulin-Injektionen. Aus Sicht der AkdÄ stellt Insulin icodec deshalb bei DMT1 keine geeignete Behandlungsoption dar.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Insulin icodec wurde im **ONWARDS**-Studienprogramm in sechs randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bei weiblichen und männlichen Patienten mit Diabetes mellitus untersucht. An den Studien nahmen überwiegend Patienten mit DMT2 teil. Nur die Studie ONWARDS 6 (1) schloss Patienten mit DMT1 ein. Die ONWARDS-Studien untersuchten sowohl die Neueinstellung auf ein Basalinsulin bei insulinnaiven Patienten (ONWARDS 1 (2), 3 (3) und 5 (4)) als auch den Wechsel auf Insulin icodec bei zuvor mit einem anderen Basalinsulin (ONWARDS 2 (5)) bzw. mit Basal-Bolus-Insulin (ONWARDS 4 (6), 6) vorbehandelten Patienten. Mit Ausnahme der Studie ONWARDS 3 waren alle Studien unverbundet. Ihre Dauer lag zwischen 26 Wochen (ONWARDS 2, 3, 4, 6) und 52 Wochen (ONWARDS 1, 5). Bezüglich der Sicherheitsendpunkte erfolgte in der Studie ONWARDS 1 eine Verlängerungsphase bis Woche 78, in der Studie ONWARDS 6 bis Woche 52.

Als Vergleichsinsulin wurden Insulin glargin (ONWARDS 1, 4, 5) oder Insulin degludec (ONWARDS 2, 3, 5, 6) eingesetzt. Sulfonylharnstoffe mussten zu Studienbeginn entweder abgesetzt (ONWARDS 1, 2, 4) oder ihre Dosis um 50 % reduziert werden (ONWARDS 3, 5). Alle weiteren Antidiabetika konnten fortgeführt werden. Bei insulinnaiven Patienten betrug die Startdosis von Insulin icodec 70 E/Woche. Waren die Patienten mit Insulin vorbehandelt, wurde Insulin icodec entsprechend des zuvor verwendeten Basalinsulins dosiert, wobei einmalig bei der ersten Injektion eine zusätzliche Dosis von 50 % der Wochendosis gegeben wurde. War ein Studienteilnehmer beispielsweise mit Insulin glargin 20 E/Tag vorbehandelt, wurde er auf Insulin icodec 140 E/Woche umgestellt und erhielt einmalig eine zusätzliche Dosis von 70 E. Im Studienverlauf erfolgte die Titration entsprechend einem festgelegten Schema mit einem Nüchtern-Blutzuckerziel von 80–130 mg/dl. Einen Sonderfall stellt die Studie ONWARDS 5 dar: Hier wurde Insulin icodec mit Hilfe einer Dosierungs-App titriert, während die Vergleichstherapie ohne App nach lokalem Behandlungsstandard angepasst wurde. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das Studiendesign von ONWARDS 1–6.

Literatur

- Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet* 2023; 402(10413):1636–47. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.
- Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, Jódar E, Liang B, Lingvay I et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med* 2023; 389(4):297–308. doi: 10.1056/NEJMoa2303208.
- Lingvay I, Asong M, Desouza C, Gourdy P, Kar S, Vianna A et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330(3): 228–37. doi: 10.1001/jama.2023.11313.
- Bajaj HS, Aberle J, Davies M, Donatsky AM, Frederiksen M, Yavuz DG et al. Once-Weekly Insulin Icodec With Dosing Guide App Versus Once-Daily Basal Insulin Analogues in Insulin-Naive Type 2 Diabetes (ONWARDS 5) : A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2023; 176(11):1476–85. doi: 10.7326/M23-1288.
- Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, Jia T, Rosenstock J, Stachlewska K et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(6):414–25. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00093-1.
- Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, Lane W, Matos ALSA, Murthy S et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet* 2023; 401(10392):1929–40. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00520-2.

Tabelle 1: Design der Studien ONWARDS 1–6

	ONWARDS 1 (2)	ONWARDS 2 (5)	ONWARDS 3 (3)	ONWARDS 4 (6)	ONWARDS 5 (4)	ONWARDS 6 (1)
Verblindung	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Dauer (mit Verlängerungsphase)	52 Wochen (78 Wochen)	26 Wochen	26 Wochen	26 Wochen	52 Wochen	26 Wochen (52 Wochen)
Intervention	Insulin icodec	Insulin icodec	Insulin icodec	Insulin icodec + Bolusinsulin Aspart	Insulin icodec mit Dosierungs-App	Insulin icodec + Bolusinsulin Aspart
Vergleichstherapie	Insulin glargin	Insulin degludec	Insulin degludec	Insulin glargin + Bolusinsulin Aspart	Insulin degludec/ glargin ohne Dosierungs-App	Insulin degludec + Bolusinsulin Aspart
Teilnehmerzahl	984	526	588	582	1085	582
Diabetes mellitus Typ	Typ 2	Typ 2	Typ 2	Typ 2	Typ 2	Typ 1
Vorbehandlung mit Insulin	keine	Basalinsulin	keine	Basal-Bolus- Insulin	keine	Basal-Bolus- Insulin

Die Studienteilnehmer mit T2DM waren im Mittel 60 Jahre alt, bei Vorliegen eines T1DM 42 Jahre alt. Frauen wurden etwas seltener eingeschlossen als Männer (Anteil weiblicher Patientinnen im ONWARDS-Studienprogramm 37–48 %). Der HbA_{1c} lag zu Studienbeginn bei Teilnehmern mit T2DM zwischen 8,1 % (ONWARDS 2) und 9,0 % (ONWARDS 5), bei Teilnehmern mit T1DM bei 7,6 % (ONWARDS 6).

Alle ONWARDS-Studien untersuchten primär die Nichtunterlegenheit von Insulin icodec bezüglich der **HbA_{1c}-Senkung**. Im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie (ONWARDS 4, 6) senkte Insulin icodec den HbA_{1c}-Wert nahezu gleich stark wie Insulin degludec bzw. Insulin glargin. Bei einer Basalinsulin-unterstützten Therapie ohne Bolusinsulin (ONWARDS 1, 2, 3) sank der HbA_{1c}-Wert durchschnittlich um 0,2 Prozentpunkte stärker als unter dem Vergleichsinsulin. Der stärkste Behandlungsunterschied von 0,4 Prozentpunkten bestand in der Studie ONWARDS 5, in der Insulin icodec mit Hilfe einer App titriert wurde (siehe Tabelle 2). Da in der Kontrollgruppe keine App eingesetzt wurde, ist unklar, welchen Anteil Insulin icodec an der HbA_{1c}-Senkung hatte und welchen Einfluss der Einsatz der App ausübte. Insgesamt besteht nach Einschätzung der AkdÄ kein klinisch relevanter Unterschied in der HbA_{1c}-Senkung zwischen Insulin icodec und Insulin glargin bzw. Insulin degludec.

In allen ONWARDS-Studien war die **Gewichtszunahme** unter Insulin icodec numerisch größer als unter Insulin glargin bzw. Insulin degludec. Die durchschnittliche Gewichtszunahme unter Insulin icodec lag dabei zwischen 0,3 kg und 1,7 kg über der Vergleichsgruppe. Die stärkere Gewichtszunahme unter Insulin icodec ist möglicherweise erklärbar durch die durchschnittlich höhere Dosierung von Insulin icodec.

Sicherheit in den Zulassungsstudien

Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl) traten bei *Basalinsulin-unterstützter Therapie* ohne Bolusinsulin (ONWARDS 1, 2, 3, 5) insgesamt selten (< 1 Ereignis/PYE [patient-years of exposure]), aber gehäuft unter Insulin icodec auf. Der Behandlungsunterschied war auf Ebene der Einzelstudien bis Woche 26 bzw. 52 nur in der Studie ONWARDS 3 sig-

Tabelle 2: Beeinflussung des HbA_{1c}-Wertes in den Studien ONWARDS 1–6

	ONWARDS 1 (2)		ONWARDS 2 (5)		ONWARDS 3 (3)		ONWARDS 4 (6)		ONWARDS 5 (4)		ONWARDS 6 (1)	
	I	K	I	K	I	K	I	K	I	K	I	K
HbA_{1c} (%)												
Baseline	8,5	8,4	8,2	8,1	8,6	8,5	8,3	8,3	9,0	8,9	7,6	7,6
Studienende*	6,9	7,1	7,2	7,4	7,0	7,2	7,1	7,1	7,2	7,6	7,2	7,1
absolute Veränderung	–1,6	–1,4	–0,9	–0,7	–1,6	–1,4	–1,2	–1,2	–1,7	–1,3	–0,5	–0,5
Behandlungsunterschied (95 % CI)	–0,2 (–0,4; 0,0)		–0,2 (–0,4; –0,1)		–0,2 (–0,3; –0,1)		0,0 (–0,1; –0,1)		–0,4 (–0,7; –0,1)		–0,1 (–0,1; 0,2)	
p-Wert für Nichtunterlegenheit	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,007	
p-Wert für Überlegenheit	p = 0,02		p = 0,003		p = 0,002		–		p = 0,009		–	

*Berücksichtigung der randomisierten Behandlungsphase ohne Verlängerung;
CI: Konfidenzintervall; I: Interventionsgruppe; K: Kontrollgruppe.

nifikant (siehe Tabelle 3). Zudem traten Hypoglykämien signifikant gehäuft in der Studie ONWARDS 1 auf, wenn die Verlängerungsphase der Studie bis Woche 83 berücksichtigt wurde (hypoglykämische Ereignisse/PYE 0,30 vs. 0,15; ERR [estimated rate ratio] 1,71; 95 % Konfidenzintervall 1,06–2,76).

Das um den Faktor 3 erhöhte Risiko für Hypoglykämien in der Studie ONWARDS 3 erscheint besonders relevant, weil dies die einzige verblindete Studie im ONWARDS-Studienprogramm war. Die Validität der übrigen Studienergebnisse ist – wie die Studienautoren selbst schreiben (6) – durch die fehlende Verblindung eingeschränkt, denn das Open-label-Design könnte sowohl die Kontrolle des Blutzuckerspiegels als auch die Berichterstattung beeinflusst haben.

Bei *Patienten mit T2DM und Basis-Bolus-Therapie* (ONWARDS 4) waren Hypoglykämien häufiger (6 Ereignisse/PYE) als in den übrigen Studien zu T2DM, es bestand jedoch kein Unterschied zwischen Insulin icodec und Insulin glargin. Eine posthoc durchgeführte Analyse zeigte, dass Patienten im Insulin-icodec-Arm im Studienverlauf eine geringere Dosis des Bolusinsulins wählten als im Kontrollarm (11 E vs. 14 E). Schwere Hypoglykämien, die die Hilfe Dritter erforderten, waren in allen ONWARDS-Studien bei Patienten mit T2DM sehr selten, sodass sich hierzu keine validen Schlussfolgerungen ableiten lassen (siehe Tabelle 3).

Bei *Patienten mit T1DM* (ONWARDS 6) waren Hypoglykämien insgesamt deutlich häufiger als in den Studien zu T2DM. Wie in der Studie ONWARDS 4 injizierten auch hier die Studienteilnehmer unter Insulin icodec geringere Dosen des Bolusinsulins (132 E/Woche vs. 161 E/Woche). Trotz dieser Anpassung des Bolusinsulins traten in ONWARDS 6 unter Insulin icodec fast doppelt so häufig Hypoglykämien auf wie unter Insulin degludec. Die Risikoerhöhung unter Insulin icodec war statistisch signifikant und erscheint aufgrund der absoluten Häufigkeit (20 Hypoglykämien/PYE) klinisch hoch relevant. Auch schwere Hypoglykämien waren bei Patienten mit T1DM unter Insulin icodec deutlich häufiger als unter Insulin degludec (47 vs. 17 Fälle, keine Prüfung der Signifikanz angegeben).

Tabelle 3: Hypoglykämien in den Studien ONWARDS 1–6

	ONWARDS 1 (2)		ONWARDS 2 (5)		ONWARDS 3 (3)		ONWARDS 4 (6)		ONWARDS 5 (4)		ONWARDS 6 (1)	
	I	K	I	K	I	K	I	K	I	K	I	K
Blutzucker < 54 mg/dl												
Anzahl Ereignisse*	143	75	113	41	50	17	937	935	104	76	2789	1478
Ereignisse/PYE*	0,29	0,15	0,73	0,27	0,35	0,12	5,6	5,6	0,19	0,14	20	10
ERR (95 % CI)	1,67 (0,99–2,84)		1,98 (0,95–4,12)		3,12 (1,30–7,51)		0,99 (0,73–1,34)		1,17 (0,73–1,86)		1,88 (1,53–2,32)	
p-Wert	k. A.		p = 0,067		p = 0,01		p = 0,93		k. A.		p < 0,001	
schwere Hypoglykämie**												
Anzahl Ereignisse*	1	3	0	1	0	0	7	3	0	5	47	17
Ereignisse/PYE*	< 0,01	0,01	–	0,01	–	–	0,04	0,02	–	0,01	0,33	0,12
*Berücksichtigung der randomisierten Behandlungsphase ohne Verlängerung; **Hypoglykämie in Verbindung mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, die die Hilfe Dritter erfordert; CI: Konfidenzintervall; ERR: estimated rate ratio; I: Interventionsgruppe; K: Kontrollgruppe; PYE: patient-years of exposure.												

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- In den Zulassungsstudien wurde eine vorbestehende Medikation mit Sulfonylharnstoffen beendet oder die Dosis halbiert, bevor der Patient auf Insulin icodec eingestellt wurde. Dieses Vorgehen wird von der Fachinformation auch für die Versorgung empfohlen, um das Risiko für Hypoglykämien zu reduzieren.
- Medikationsfehler traten in den Zulassungsstudien vor allem bei der Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Insulin icodec auf. Um die Sicherheit der Insulintherapie zu erhöhen, sollte eine Patienteninformation über typische Fehlerquellen erfolgen (z. B. irrtümliche Wiederholung der Aufsättigungsdosis). Hierfür steht auch Schulungsmaterial bereit (siehe unten).

Schulungsmaterial

Für einzelne Arzneimittel wird bereits bei der Zulassung angeordnet, dass das Arzneimittel nur unter Verwendung von Schulungsmaterialien in Verkehr gebracht werden darf. Das Schulungsmaterial dient dazu, die Wissensvermittlung zu optimieren und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu geben, ggfs. unter Einbeziehung einer patientenbezogenen Ansprache. Das behördlich beauftragte und genehmigte Schulungsmaterial zu Awiqli® ist verfügbar unter:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/g-l/insulin_icodec-awiqli-patienten.pdf.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr ^{2,3}
Insulin icodec 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen	1 x 70 E / Woche ^{4,5} 1 x 300 E / Woche ⁶	226,65 € 971,35 €

Stand Lauer-Taxe: 15.11.2024.

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; ⁴empfohlene Anfangsdosis bei Patienten ohne vorausgehende Insulintherapie, anschließend sollte die Dosis einmal wöchentlich individuell angepasst werden; ⁵bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodec mit Bolusinsulin kombiniert werden; ⁶durchschnittliche wöchentliche Dosis in den Zulassungsstudien ONWARDS 2 + 4.

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) [Awigli®](#), erschienen am 3. Juni 2024. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 19. November 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>.

Ublituximab (Briumvi®) ▼¹ – frühe Nutzenbewertung

In Kürze

- Ublituximab ist zugelassen für die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) mit aktivem Erkrankungsverlauf bei Erwachsenen, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.
- Nach Bewertung des IQWiG gibt es für Männer mit RMS, die bislang keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid, für Frauen zeigt sich kein Anhalt für einen Zusatznutzen.
- Für die **AkdÄ** ist ein Zusatznutzen für Ublituximab in der Indikation RMS nicht belegt.
- Der Gemeinsame Bundesausschuss (**G-BA**) beschloss bei Erwachsenen mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, keinen Zusatznutzen bei Zeichen für einen schweren Krankheitsverlauf, aber einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei Fehlen der Zeichen für einen schweren Krankheitsverlauf, also für leichtere Verlaufsformen.

Ublituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das CD20-Antigen auf der Oberfläche von B-Lymphozyten gerichtet ist. Diese spielen im neurodegenerativen Entzündungsprozess bei Multipler Sklerose (MS) eine wichtige Rolle. Ublituximab bindet an B-Zellen und löst eine Reihe immunologischer Reaktionen aus, die zur Zerstörung der Zelle führen. Ublituximab wirkt ähnlich wie die bereits zugelassenen Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab, Ofatumumab und Rituximab. Ublituximab fehlen jedoch durch das sogenannte Glyco-Engineering bestimmte Zuckermoleküle, was seine Wirksamkeit erhöhen soll (1).

Der G-BA legte die folgenden Fragestellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) fest:

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ublituximab

Fragestellung	Indikation	ZVT
1	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen	Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Teriflunomid
2	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod

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.

Literatur

- 1 Neuraxpharm Pharmaceuticals S. L. Fachinformation "Briumvi® 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung"; Februar 2024.

Vorgelegte Evidenz

Studien ULTIMATE 1 und ULTIMATE 2

Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ublituximab bei RMS die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II vorgelegt (2). Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien der Phase III mit identischem Design, in denen Ublituximab und Teriflunomid jeweils vs. Placebo verglichen wurden.

Primärer Endpunkt der Wirksamkeit war die Anzahl der bestätigten jährlichen Schubraten (annual relapsed rate; ARR) (bis zu 96 Wochen). Die Verminderung der ARR von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid jeweils vs. Placebo ist mit 59 % (ULTIMATE I: relatives Risiko [RR] 0,41; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,27–0,62; $p < 0,001$) bzw. 49 % (ULTIMATE II: RR 0,51; CI 0,33–0,78; $p = 0,002$) jeweils signifikant und in ihrer Ausprägung klinisch relevant.

Bei den sekundären Endpunkten unterschied sich der Anteil der schubfreien Patienten (86 % bzw. 87 %) allerdings nicht signifikant von Teriflunomid (74 % bzw. 72 %). Eine Wirkung auf die Behinderungsprogression wurde ebenfalls nicht nachgewiesen. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (ULTIMATE I Ublituximab 81,8 % vs. Teriflunomid 83,5 %; ULTIMATE II resp. 84,0 % vs. 90,4 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten unter einer Behandlung mit Ublituximab numerisch häufiger auf (Gesamt: RR 1,36 (95 % CI 0,66–2,77; $p = 0,404$).

Dossierbewertung des IQWiG (3, 4)

Das IQWiG sah in seiner ersten Bewertung für Ublituximab einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der pU hatte keine relevanten Studien zur Bewertung eines Zusatznutzens für die vom G-BA festgelegten Fragestellungen vorgelegt: Die Studien ULTIMATE I und II enthalten zwar jeweils eine relevante Teilpopulation für die Fragestellung 1, Aussagen zum Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der ZVT sind aber daraus nicht abzuleiten. Dies wird damit begründet, dass weniger als 80 % der Patienten der ULTIMATE I und der ULTIMATE II Studie der relevanten Population für Fragestellung 1 (therapienaiv und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf) zuzuordnen sind.

Nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung reichte der pU Auswertungen zu einer Teilpopulation für die Fragestellung 1 nach. Da bei den vom pU vorgelegten Daten der Anteil an den terapienaiven Patientinnen und Patienten wie vom IQWiG gefordert bei über 80 % liegt, können diese für eine Nutzenbewertung herangezogen werden (3).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Merkmale Alter (< 38 Jahre vs. ≥ 38 Jahre), Geschlecht (Frauen vs. Männer) und EDSS zu Studienbeginn ($\leq 3,5$ vs. $> 3,5$) ausgewertet.

Dabei zeigte sich für Männer bei dem primären Endpunkt (bestätigte Krankheitsschübe) ein Beleg für einen beträchtlichen, bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MSQ oL-54) für einen geringen Zusatznutzen und in der Kategorie Nebenwirkungen (nicht schwerwiegend/nicht schwer) bezüglich des Endpunktes Alopezie für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen zwei negative Effekte in der Kategorie Nebenwirkungen. Diese stellen aber nach Auffassung des IQWiG die Vorteile nicht infrage. Zusammen-

2 European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Briumvi® (Ublituximab) – Assessment Report; 13.7.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/briumvi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ublituximab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Addendum zum Projekt A24-13 (Dossierbewertung); A24-68; Version 1.0; Nr. 1821. Köln; 8.7.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7673/2024-08-01_Addendum-IQWiG-Ublituximab_D-1036.pdf.

4 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ublituximab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; A24-13; Version 1.0; Nr. 1772. Köln; 25.4.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7468/2024-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG-Ublituximab_D-1036.pdf.

fassend sieht das IQWiG für die Teilpopulation Männer einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

Bei Frauen hingegen zeigt sich für den primären Endpunkt (bestätigte Krankheitsschübe) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Für die Fragestellung 2 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor (3).

Stellungnahme der AkdÄ (5)

Die AkdÄ sieht für Ublituximab in beiden Fragestellungen keinen Zusatznutzen. Ublituximab ist der Therapie der MS mit Teriflunomid hinsichtlich Wirksamkeit zwar überlegen, allerdings bei etwas höherem, insgesamt noch nicht ausreichend bekanntem Schadenspotenzial. Auch das schwerwiegende Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit Ublituximab kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Zudem fehlt ein direkter Vergleich von Ublituximab mit stärker wirksamen MS-Medikationen, speziell einem anderen Anti-CD20-Antikörper (z. B. Ocrelizumab oder Ofatumumab).

⁵ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zu Ublituximab (multiple Sklerose) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V. Berlin; 23.5.2024. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMN_OG/A-Z/Ublituximab/20240523-Ublituximab.pdf.

Fragestellung 1

Nach Einschätzung der AkdÄ tritt bei Patienten mit höherer Krankheitsaktivität der Vorteil eines hochwirksamen Wirkstoffs gegenüber Teriflunomid stärker hervor. Bei Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität mit seltenen Schüben ist therapieunabhängig ein größerer Anteil ohne jegliche Krankheitsaktivität zu erwarten, sodass ein potenter Wirkstoff seine höhere Wirksamkeit nur in einem deutlich größeren Kollektiv zeigen könnte. Der zur Nutzenbewertung vorgelegte Wirkstoff Ublituximab zeigt zwar eine Verbesserung der klinisch relevanten Endpunkte (z. B. ARR), aber auch nur im Vergleich zu dem Wirkstoff Teriflunomid.

Insgesamt lässt sich für die AkdÄ daraus keine belastbare Abschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Ublituximab im Vergleich zu den bereits zur Verfügung stehenden Behandlungsstandards für RMS (inklusive CD20-orientierter Strategien) ableiten.

Da das Addendum des IQWiG erst mit der Veröffentlichung des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom G-BA publiziert wird, hatte die AkdÄ keine weitere Möglichkeit einer Stellungnahme zu den vom pU nachgereichten Daten und konnte diese somit nicht bewerten.

Fragestellung 2

Die AkdÄ sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU für diese Fragestellung keine Daten vorlegt.

Beschluss des G-BA (6, 7)

Fragestellung 1

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den G-BA ein Vorteil von Ublituximab für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (ARR); keine Unterschiede ergeben sich für die Endpunkte bestätigte Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung und Fatigue. Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich Vorteile von Ublituximab für den körperlichen Summenscore des MSQoL-54.

⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – schubförmige Multiple Sklerose. Berlin; 1.8.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6756/2024-08-01_AM-RL-XII_Ublituximab_D-1036.pdf.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunkte schwere UE bzw. SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE vor.

Die Vorteile von Ublituximab in den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe und bei der Lebensqualität MSQoL-54 spiegeln sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie Behinderungsprogression oder Fatigue wider und werden daher vom G-BA im Ausmaß als gering eingeschätzt.

In den vorgelegten Auswertungen zeigen sich Unterschiede beim Merkmal Geschlecht: Der Vorteil von Ublituximab im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bestätigt sich lediglich in der Subgruppe der Männer, wohingegen sich in der Subgruppe der Frauen ein Nachteil im Endpunkt SUE ergibt.

Zusammenfassend wird vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid festgestellt (siehe Tabelle 2).

7 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – schubförmige Multiple Sklerose. Berlin; 1.8.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10705/2024-08-01_AM-RL-XII_Ublituximab_D-1036_TrG.pdf.

Tabelle 2: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Ublituximab, Fragestellung 1

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Männer: Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen Frauen: Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Fragestellung 2

Für diese Patientengruppe konnten keine geeigneten Studien für einen Vergleich von Ublituximab gegenüber der ZVT identifiziert werden.

Ein Zusatznutzen ist für den G-BA nicht belegt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Ublituximab, Fragestellung 2

Dossierbewertung des IQWiG	Stellungnahme der AkdÄ	Beschluss des G-BA
Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt

Wissenschaftliches Symposium „50 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis, 50 Jahre unabhängige Arzneimittelinformation“

Das Arzneimittelbulletin „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)“ feiert 2024 sein 50-jähriges Bestehen. Zu diesem Anlass lud die Bundesärztekammer ein zu einem wissenschaftlichen Symposium „50 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis, 50 Jahre unabhängige Arzneimittelinformation“ am 27.09.2024 in Berlin, um die Bedeutung der unabhängigen, evidenzbasierten und transparenten Arzneimittelinformation zu rationaler Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit insbesondere für die Ärztinnen und Ärzte in Deutschland zu würdigen.

Das Symposium fand in den historischen Räumlichkeiten der Wartehalle Berlin statt. Dies war die Wartehalle des ehemaligen Stettiner Bahnhofs (heute: Nordbahnhof), der 1842 als dritter Bahnhof Berlins eröffnet wurde. Im Zweiten Weltkrieg und während der DDR-Zeit stark beschädigt, wurde die Wartehalle im Jahr 2011 umfassend saniert und ist heute ein beliebter Veranstaltungsort (Abbildung 1). Als Moderator führte Prof. Dr. med. Christopher Baethge, Leiter der Medizinisch-Wissenschaftlichen Redaktion des Deutschen Ärzteblattes und außerordentliches Mitglied der AkdÄ durch den Nachmittag.



Abbildung 1: Wartehalle Berlin: die restaurierte Wartehalle des ehemaligen Stettiner Bahnhofs in Berlin

Der Präsident der Bundesärztekammer, Dr. med. (I) Klaus Reinhardt, betonte in seinen eröffnenden Grußworten, dass dieser Ort ihm ein besonders passender Rahmen dafür zu sein scheine, das 50-jährige Bestehen des Arzneimittelbulletins „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)“ feierlich zu begehen. „An diesem Ort fuhr am 8. August 1924, also vor fast genau 100 Jahren, der erste elektrisch betriebene S-Bahn-Zug in Richtung Bernau und leitete damit eine technische Entwicklung ein, die im Wesentlichen bis heute Bestand hat. So wie AVP bis heute Bestand und sich in den vergangenen 50 Jahren stets weiterentwickelt hat – sowohl inhaltlich wie auch infolge technischer Entwicklungen.“

Der Präsident betonte, dass die Bundesärztekammer und AkdÄ – gemäß ihrem Statut als ständiger Ausschuss der Bundesärztekammer errichtet – mit der Herausgabe von AVP einen wichtigen Beitrag leisten für die unabhängige Information der Ärzteschaft zu Fragen der evidenzbasierten, rationalen und wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie – und damit für die Patientensicherheit.

Der Vorsitzende der AkdÄ, Professor Dr. Wolf-Dieter Ludwig stellte die historische Entwicklung der AkdÄ dar und die Entscheidung, ab 1974 das Arzneimittelbulletin AVP herauszugeben. „50 Jahre später hat sich AVP vom „einfachen Mitteilungsblatt“ zu einem modernen, online verfügbaren Arzneimittelbulletin entwickelt, das als Mitglied der International Society of Drug Bulletins sowohl national als auch weltweit Kontakte zu Gleichgesinnten pflegt und vom Informationsaustausch mit Ihnen profitiert“, sagte Ludwig. Er betonte, die wichtige Basis des Erfolgs von AVP seien die Mitglieder der AkdÄ, die mit ihrer Expertise und ihrem ehrenamtlichen Engagement AVP seit einem halben Jahrhundert unterstützen, und dankte ihnen im Namen des gesamten Vorstandes der AkdÄ für ihre häufig langjährige Mitarbeit und Unterstützung. Insbesondere dankte er dem AVP-Redaktionskollegium für seinen Einsatz für AVP (Abbildung 2).



Abbildung 2: Wissenschaftliches Symposium „50 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis, 50 Jahre unabhängige Arzneimittelinformation“ in der Wartehalle Berlin am 27.09.2024

Im Namen des AVP-Redaktionskollegiums begrüßte Dr. med. Michael Zieschang (Mitglied des Redaktionskollegiums) das Auditorium und hob die Bedeutung von AVP für die praktisch tätigen Ärztinnen und Ärzte in der Praxis hervor. „Unser Anspruch ist es, dass sich alle Ärztinnen und Ärzte – fachgebiets- und sektorenübergreifend – schnell und unkompliziert über ein neues Arzneimittel oder eine neue Therapie informieren können“, sagte Michael Zieschang. Er stellte die Redaktionsarbeit vor und dankte allen, die den Erfolg von AVP möglich gemacht haben: den Autorinnen und Autoren für ihre wertvolle Arbeit, der Redaktion für ihren unermüdlichen Einsatz und den Leserinnen und Lesern für ihr Vertrauen und ihre Treue.

Nach den Grußworten folgten drei Vorträge. Frau Dr. Beate Wieseler, Ressortleitung des Ressorts Arzneimittelbewertung im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), sprach zum Thema „Unabhängige Arzneimittelinformation – die deutsche Perspektive“ und stellte die Schwierigkeiten der mangelnden Datentransparenz bei den Ergebnissen aus klinischen Studien zu Arzneimitteln dar. Sie zeigte am Beispiel von Reboxetin, dass die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V seit 2011 eine ganz neue Verfügbarkeit und Transparenz vollständiger Daten in Deutschland herbeigeführt hat. Sie stellte den Umgang des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mit Daten dar, die vom pharmazeutischen Unternehmer generiert werden, und zeigte die Problempunkte dieses Umgangs auf. Der enorme Informationsgewinn führe aber nicht automatisch zu einer Verbesserung der Versorgung mit Arzneimitteln in Deutschland. Frau Dr. Wieseler hob die Bedeutung von unabhängiger Arzneimittelinformation in diesem Kontext hervor, die für eine evidenzbasierte Versorgung unabdingbar sei. Das Ziel unabhängiger Arzneimittelinformation sei ein wesentlicher Grund für die Forderung nach vollständiger Transparenz der Methoden und Ergebnisse von Studien, führte sie aus. Unabhängige Arzneimittelinformation müsse die praktisch relevanten Fragen beantworten – dafür benötige sie aber aussagekräftige Daten zu diesen Fragestellungen. Daher sei es eine Aufgabe aller, die Generierung der notwendigen Evidenz sicherzustellen.

Aus Brüssel angereist, sprach Frau Rita Kessler, die für das unabhängige französische Arzneimittelbulletin „Prescrire“ arbeitet, über die französischen Erfahrungen und die internationale Bedeutung unabhängiger Arzneimittelinformation. Sie stellte die Arbeit von Prescrire dar und ging insbesondere auf die Schritte zur Gewährleistung der Unabhängigkeit der Mitarbeitenden von Interessenkonflikten und der unabhängigen Informationen ein. Mit der Unterzeichnung der Prescrire „No merci...“-Charta verpflichtete sich das Redaktionsteam, die Versorgungsqualität zu fördern und sich von Einflüssen jeglicher Art zu distanzieren. Frau Kessler gewährte einen Einblick in die Redaktionsarbeit und ging insbesondere auf Aktivitäten zur Förderung von Werten wie Unabhängigkeit, Transparenz und Patientensicherheit ein. Am Ende stellte sie als amtierende Präsidentin der International Society of Drug Bulletins (ISDB), in der AVP seit 2005 Mitglied ist, das internationale Netzwerk von Arzneimittelbulletins vor.

Professor Dr. med. Joerg Meerpohl, Direktor von Cochrane Deutschland, zeigte einführend auf, dass die evidenzbasierte Medizin (EbM) das Zusammenwirken von wissenschaftlichen Erkenntnissen („Evidenz“), klinischer Situation und Kontext sowie Patientenwünschen voraussetze. Er stellte die Evidenzsynthese und die Schritte eines Cochrane Reviews dar und erörterte, dass der exponentielle Anstieg von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen den Bedarf an zusammengefasster Evidenz begründe, um für politische Entscheidungsträger von Nutzen zu sein. Eine Möglichkeit, diesen Bedarf zu decken, sei die Unterstützung durch Künstliche Intelligenz (KI) und Maschinelles Lernen (ML). Prof. Meerpohl ging auf die Eigenschaften von KI und ML und ihren derzeitigen Entwicklungsstand ein und zeigte am Beispiel von ChatGPT und Claude 2 die aktuellen Einsatzmöglichkeiten auf. Am Ende des Vortrags schlussfolgerte er, dass KI derzeit beim Verfassen und Überarbeiten von Manuskripten und bei Übersetzungen von nicht englischsprachigen Veröffentlichungen unterstützen könne. Zudem könne sie zur sprachlichen Überprüfung und zur Verbesserung der Lesbarkeit eingesetzt werden. Als zukünftige Anwendung solle die automatische Erstel-

lung von Figuren, Tabellen und visuellen Elementen möglich sein. Forscherinnen und Forscher blieben aber notwendig zur Sicherstellung der Genauigkeit, Kohärenz und Glaubwürdigkeit, sodass KI menschliches Wissen und Kreativität nicht ersetze. Als Risiken von KI sah Prof. Meerpohl vor allem das „übermäßige“ Vertrauen, die Rechte am geistigen Eigentum und den Datenschutz, aber auch die ökologischen Auswirkungen und die fehlenden „Leitlinien“ für die Nutzung von KI.

Nach den Vorträgen fand eine rege Podiumsdiskussion statt, an der neben den Referentinnen und dem Referenten auch Dr. Zieschang teilnahm (Abbildung 3). Das Symposium war als Fortbildungsveranstaltung mit 3 Fortbildungspunkten von der Ärztekammer Berlin anerkannt.

Das anschließende „Get-Together“ bot Raum für interessante Gespräche und entspanntes Networking.



Abbildung 3: Rege Podiumsdiskussion mit den Referentinnen, dem Referenten und Dr. Michael Zieschang (AVP-Redaktionskollegium) unter der Moderation von Prof. Dr. Christopher Baethge mit vielen Fragen aus dem Publikum

Die AkdÄ
AVP@baek.de

Wissenschaftliches Symposium „Der therapeutische Stellenwert neuer Arzneimittel – Instrumente der Bewertung und ihre Relevanz für den klinischen Einsatz“ zu Ehren von Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Am 21. November 2024 lud die Bundesärztekammer zum wissenschaftlichen Symposium „Der therapeutische Stellenwert neuer Arzneimittel – Instrumente der Bewertung und ihre Relevanz für den klinischen Einsatz“ ein, um den scheidenden Vorsitzenden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, zu ehren. Das Symposium fand in der W. Michael Blumenthal Akademie des Jüdischen Museums in Berlin statt; es wurde moderiert von Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer und Dr. med. Andreas Klinge, Mitglieder des Vorstandes der AkdÄ.

Der Präsident der BÄK, Dr. med. (I) Klaus Reinhardt, begrüßte die Gäste und führte aus, dass mit der Wahl dieses Ortes für den feierlichen Anlass sich für ihn ein Bekenntnis zu den Werten verbinde, die grundlegend für den ärztlichen Beruf seien. Er wies auf die Resolution des Deutschen Ärztetages in diesem Jahr hin: „Nie wieder ist jetzt: Die Ärztinnen und Ärzte in Deutschland stehen für Demokratie, Pluralismus und Menschenrechte“. Zu diesem Selbstverständnis gehöre, so Reinhardt, auch die Bereitschaft zum kritischen Diskurs in allen Bereichen der Gesellschaft und des Gesundheitswesens. Zur aktuellen Veranstaltungsreihe der Blumenthal-Akademie – „Wo liegt die Wahrheit? Über Ambiguitätstoleranz“ – sähe er durchaus einen Bezug zum Thema des Symposiums. Der BÄK und ihr wissenschaftlicher Fachausschuss, die AkdÄ, hätten es sich zur Aufgabe gemacht, die Arzneimitteltherapie in Deutschland aus einem breiten Panorama von Perspektiven zu reflektieren und im Austausch mit anderen Akteuren im Gesundheitswesen für eine evidenzbasierte, rationale, wirtschaftliche und sichere Arzneimitteltherapie einzutreten. Danach würdigte Dr. Reinhardt die Verdienste von Prof. Ludwig für die AkdÄ, deren Arbeitsweise er in 18 Jahren als Vorsitzender geprägt habe. Prof. Ludwig habe sich nicht nur mit höchster Sachkompetenz bis in die letzten medizinischen und juristischen Verästelungen der Arzneimittelversorgung hineinbegeben, sondern dabei jederzeit eine zutiefst ärztliche Perspektive bewahrt. Die erste Frage sei dabei stets gewesen: Was ist gut für die Patientinnen und Patienten? Das habe Anerkennung weit über die ärztlichen Gremien hinaus gefunden – für Prof. Ludwig ganz persönlich, aber auch für die Arzneimittelkommission als Ganzes.

Frau Dr. med. Sybille Steiner, Mitglied des Vorstandes der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und des Vorstandes der AkdÄ, ehrte Prof. Ludwig mit einem Grußwort. Sie begann mit einem Auszug aus einem Interview in der damaligen Zeitschrift der KBV, dem „Klartext“, das Prof. Ludwig anlässlich der Amtsübernahme des AkdÄ-Vorsitzes vor 18 Jahren gegeben hat. Seinerzeit habe er zwei Ziele für seine Amtszeit formuliert. Erstens: eine gezieltere Kommunikation in die Ärzteschaft hinein, damit relevante Informationen diese besser erreichen. Zweitens: die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit – ein Thema, das insbesondere für die Patientinnen und Patienten und deshalb auch für ihre

behandelnden Ärztinnen und Ärzte von hoher Relevanz ist. „Ohne zu viel vorwegzunehmen, kann ich sagen: Sie haben beide Ziele nicht nur erreicht, sondern übertroffen.“, sagte Frau Dr. Steiner. Sie führte aus: „Da Ärztinnen und Ärzte im Versorgungsalltag oft nicht die Zeit haben für eine vertiefte eigene Analyse relevanter Studien, brauchen sie verlässliche Informationen aus unabhängigen Quellen – und dafür steht die AkdÄ im Allgemeinen und Sie, Herr Professor Ludwig, im Besonderen.“ Danach stellte Frau Steiner die Verdienste und die Arbeit von Prof. Ludwig in den letzten 18 Jahren dar. Alle am Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Gemeinsamen Bundesausschuss Beteiligten zollten ihm größten Respekt. Nicht nur wegen seiner profunden Sachkenntnis sowie seines großen und ausdauernden Engagements für die Verbesserung der Arzneimittelversorgung, sondern auch für seine hohe persönliche Integrität. All dies reiche weit über die einschlägigen Fachkreise hinaus und komme auch in der Verleihung des Verdienstkreuzes am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland im vergangenen Jahr zum Ausdruck.

Grußworte wurden auch von Prof. Josef Hecken, Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gehalten. Dabei ehrte er „einen hervorragenden Mediziner und außergewöhnlichen Menschen“. Herr Ludwig sei ein ganz uneitler Mensch. Trotzdem müsse man ihn als Arzt, aber auch für seine vielfältigen Tätigkeiten bei der AkdÄ und auf europäischer Ebene, ehren. Folgende Dinge zeichneten aus seiner Sicht Prof. Ludwig aus: Er sei ein Mann mit hoher fachlicher und sozialer Kompetenz, habe hohe fachliche und persönliche Integrität, zudem zeige er großes Engagement und Empathie. Seine berufliche Vita belege seine Expertise. Prof. Hecken habe sich immer auf die Beteiligung von Prof. Ludwig an den mündlichen Anhörungen gefreut, bei denen er die AkdÄ im G-BA mit hoher Kompetenz vertreten habe. Herrn Hecken sei es eine Ehre und Freude gewesen, mit Prof. Ludwig zu arbeiten und von ihm zu lernen.

Nach der Kaffeepause folgten drei Vorträge. Der erste mit dem Titel „13 Jahre frühe Nutzenbewertung in Deutschland – was ist gelungen, was kann noch verbessert werden?“ wurde von Dr. med. Thomas Kaiser, Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln und außerordentliches Mitglied der AkdÄ, gehalten. Er lobte Prof. Ludwigs „Beharrlichkeit in der Richtung ohne links und rechts zu verlieren“ und strukturierte seinen Vortrag um vier Zitate zum AMNOG:

1. Die Preise für Arzneimittel mit deutlichem Zusatznutzen sind vielfach unangemessen hoch.
2. Den hohen Herstellerpreisen steht häufig kein adäquater Zusatznutzen gegenüber.
3. Experten gehen davon aus, dass es sich bei knapp 45 Prozent aller seit 1986 neu zugelassenen Wirkstoffe um keine echten Innovationen handelt.
4. Würden anstelle dieser teuren Präparate therapeutisch gleichwertige und preiswertere Generika verordnet, ergäbe sich ein jährliches Einsparpotenzial von 2,2 Milliarden Euro.

Er zeigte auf, dass 50 % der IQWiG-Berichte Nutzenbewertungen von Arzneimitteln sind; dabei machen die Bewertungen aufgrund neues Anwendungsgebietes seit Jahren die stetig steigende, überwiegende Mehrheit aus. Die Anzahl der Erstbewertungen blieb im Gegensatz dazu in den letzten sechs Jahren etwa gleich. 42 % der Bewertungen betreffen onkologische Indikationen. Am Beispiel von Reboxetin und Linagliptin stellte Dr. Kaiser die Transparenz als Kernelement des AMNOG dar. Er stellte fest, dass deutsche S2e- und S3-

Leitlinien leider nur im Einzelfall die verfügbare Evidenz zu neuen Wirkstoffen aus AMNOG-Quellen wie der IQWiG-Bewertung, des G-BA-Beschlusses und des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigen. Er führte weitere Schwierigkeiten bei der Nutzenbewertung auf wie das Fehlen direkt vergleichender Studien (in 60 % der Fälle), die eingeschränkte Erhebung von patientenberichteten Endpunkten (z. B. Lebensqualität) und die Dysfunktionalität anwendungsbegleitender Datenerhebungen nach § 35a Abs. 3b SGB V. Zudem ging Dr. Kaiser auf die Bewertung von Orphan-Arzneimitteln ein und stellte die zukünftige EU-HTA-Bewertung vor. Er schloss seinen Vortrag mit der Forderung nach neuer Forschungskultur und neuen Datenstrukturen, um AMNOG 2.0 zu erreichen.

Im zweiten Vortrag „Innovationen in der Onkologie – rationale und rationelle Therapieentscheidungen“ berichtete Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild, Leiterin des Austrian Institute for Health Technology Assessment in Wien, von der „Wirkungsfreiheit“ der HTA in Österreich. Sie verwies darauf, dass das Land die höchsten Ausgaben für Onkologika in der EU aufweist (Abbildung 1). Sie zeigte, dass der Zugang zu Arzneimitteln in Österreich und Deutschland der früheste in Europa sei. Innovation sei im Arzneimittel-Bereich ein Image, das gepflegt werde und die gewünschten Effekte für die Pharmaindustrie erziele. Das sogenannte „Horizon Scanning“, eine Art Frühbewertung neuer Onkologika, sei in Österreich seit 2009 implementiert, aber nur 16 % der neuen Onkologika bedingten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als drei Monate und damit einen nachweisbaren Zusatznutzen. So würden 55 % der Kosten für Arzneimittel im stationären Sektor für die Patienten mit onkologischen Erkrankungen ausgegeben, die aber nur 6 % aller Patienten ausmachten.



Abbildung 1: Der Vortrag von Frau Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild

An Auswertungen aus Belgien zeigte Frau PD Dr. Wild auf, dass in vielen onkologischen Indikationen kein nachweisbarer Fortschritt bei der medikamentösen Behandlung in den letzten 14 Jahren erreicht werden konnte, neue Arzneimittel aber einen hohen Kostenanstieg bedingt haben. Sie konstatierte, dass ein Drittel aller neu zugelassenen Medikamente Onkologika seien und dies nicht den Public-Health-Bedarfen entspreche. In Österreich habe seit September 2024 ein Nationales Bewertungsboard seine Arbeit begonnen, dessen Anforderungen den AMNOG-Anforderungen in Deutschland entsprechen. Neu sei aber, dass

öffentliche Finanzierung für die Forschung und Entwicklung von neuen Arzneimitteln für die Bewertung offengelegt werden müsse. Dies habe das Ziel, die Transparenz weiter zu steigern.

Abschließend trug Frau Prof. Dr. iur. et Dr. med. Kerstin Noëlle Vokinger, LL.M., Universität Zürich und Harvard Medical School, ihren Vortrag vor unter dem Titel „Innovationen im Arzneimittelmarkt – wie begegnen andere Länder dem Kostendruck?“. Sie berichtete einfürend zum therapeutischen Nutzen und zu Kosten von neuen Arzneimitteln, dass nur etwa ein Drittel der neuen Arzneimittel einen Zusatznutzen habe. Bei der ersten Indikationserweiterung (zweite Indikation) sei die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen um 36 % geringer, bei der zweiten Indikationserweiterung (dritte Indikation) sogar um 45 %.

Eine internationale Studie, die Onkologika bei soliden Tumoren einschloss, zeige, dass kein Zusammenhang zwischen Nutzen und Preisen bestehe und auch der Zusammenhang bei den Erstpreisen und den Preisentwicklungen nach Markteintritt fehle. Während in den USA die Erstpreise für Arzneimitteln in den ersten zehn Jahren im Durchschnitt um 19,7 % pro Jahr anstiegen, stiegen diese in Deutschland um 6 % und in der Schweiz um 3,2 % pro Jahr an. Frau Prof. Vokinger verglich die politischen Rahmenbedingungen und die Maßnahmen in allen drei Ländern und führte aus, dass die Länder unterschiedlich auf Kostendruck reagierten. Sie zeigte mögliche Lösungsansätze auf, um der Preisentwicklung Einhalt zu gebieten.

Im Anschluss an die Vorträge gab es die Möglichkeit für Fragen und Diskussion. Nach einer regen Diskussion bedankten sich die gewählten Mitglieder des Vorstandes der AkdÄ – Dr. Klinge, Prof. Mühlbauer, Dr. Pitzer und Prof. Rascher – bei Prof. Ludwig für sein Engagement und seinen Einsatz für die AkdÄ (Abbildung 2).



Abbildung 2: Die gewählten Vorstandsmitglieder bedanken sich bei Prof. Ludwig

Die Teilnehmenden und Gäste konnten den Abend bei einem Empfang mit einer musikalischen Begleitung vom „Orbis Quartett – das singende Streichquartett“ aus Berlin und vielen anregenden Gesprächen ausklingen lassen.



Abbildung 3: Professor Ludwig als Vorsitzender der AkdÄ mit den Mitarbeitenden des Dezernats 6 der BÄK, die für die AkdÄ tätig sind

Die AkdÄ
AVP@baek.de

Mitteilungen und neue Mitglieder der AkdÄ

Prof. Dr. Bernd Mühlbauer zum neuen Vorsitzenden gewählt

Ende November 2024 fand die turnusmäßige Wahl des Vorstandes der AkdÄ statt. Der Vorstand umfasst nach dem Statut der AkdÄ sieben Mitglieder. Fünf Mitglieder werden aus dem Kreis der ordentlichen Mitglieder der AkdÄ gewählt. Weitere zwei Mitglieder werden vom Vorstand der Bundesärztekammer (BÄK) und vom Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) benannt. Dem neu gewählten Vorstand gehören Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer (Vorsitzender), Dr. med. Andreas Klinge (Stellvertretender Vorsitzender), Dr. med. Uwe Ebmeyer (Vertreter BÄK), PD Dr. Sebastian Fetscher, PD Dr. med. Martina Pitzer, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher und Dr. med. Sibylle Steiner (Vertreterin KBV) an (Abbildung 1).



Abbildung 1: Der neu gewählte Vorstand der AkdÄ (22.11.2024)

Nach 18 Jahren im Amt trat der langjährige Vorsitzende der AkdÄ, Professor Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, nicht mehr zur Wiederwahl an. Zum neuen Vorsitzenden der AkdÄ wurde Professor Dr. med. Bernd Mühlbauer aus Bremen gewählt.



© privat

Professor Dr. med. Bernd Mühlbauer gehört seit 2010 dem Vorstand der AkdÄ an. Er ist Facharzt für Klinische Pharmakologie, Pharmakologie und Toxikologie und hat 1994 die Habilitation und Venia Legendi für das Fach Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Tübingen über die Regulation der Nierenfunktion durch das renale Dopaminsystem erhalten. Seit 2001 leitet er das Institut für Pharmakologie des Klinikum Bremen-Mitte im Gesundheit Nord – Klinikverbund Bremen (Abbildung 2).

Abbildung 2:
Professor Dr. med. Bernd Mühlbauer, Vorsitzender der AkdÄ



© privat

Zum stellvertretenden Vorsitzenden wurde **Dr. med. Andreas Klinge** aus Hamburg gewählt. Dr. Klinge ist Facharzt für Innere Medizin und niedergelassener Internist und Diabetologe in einer Gemeinschaftspraxis in Hamburg-Eidelstedt. Er ist seit 2018 Mitglied der AkdÄ und gehört dem Vorstand seit 2022 an (Abbildung 3).

Abbildung 3:
Dr. med. Andreas Klinge, Stellvertretender Vorsitzender der AkdÄ



© Vitos gGmbH

Wiedergewählt in den Vorstand der AkdÄ wurde **Frau Privatdozentin Dr. med. Martina Pitzer** aus Eltville, die seit 2015 Mitglied im Vorstand der AkdÄ ist (Abbildung 4). Die Fachärztin für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie habilitierte im Jahr 2012 im Fach Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Seit 2018 ist sie Klinikdirektorin an der Vitos Klinik Rheinhöhe, Eltville.

Abbildung 4:
PD Dr. med. Martina Pitzer



© privat

Ebenso wurde **Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher** wiedergewählt (Abbildung 5). Er ist Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Neonatologie, Kinder-Nephrologie, Spezielle Pädiatrische Intensivmedizin, Fachkunde Laboruntersuchungen (im Gebiet Kinderheilkunde). Er habilitierte im Jahr 1982 in Experimenteller Pharmakologie an der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg und bekleidete C2- bzw. C4-Professuren an den Universitäten Essen und Gießen. Zwischen 1998 und 2019 war er Professor (C4) für Kinderheilkunde, Direktor der Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Er ist Mitglied der AkdÄ seit 2008 und Ehrendoktor der Universität Pécs, Ungarn seit 2004. Professor Rascher ist seit 2022 Mitglied des Vorstands der AkdÄ.

Abbildung 5:
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher



© Sana Kliniken Lübeck GmbH

Abbildung 6:
PD Dr. med. Sebastian Fetscher

Als neues Mitglied gehört Privatdozent Dr. med. Sebastian Fetscher dem Vorstand an. **PD Dr. med. Sebastian Fetscher** aus Lübeck ist Facharzt für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie (Abbildung 6). Er ist Chefarzt an der Medizinischen Klinik III (Hämatologie, internistische Onkologie und Palliativmedizin) an den Sana Kliniken Lübeck. Dr. Fetscher studierte Medizin in Heidelberg und Freiburg und erhielt 1988 seine Approbation, ebenso wie das amerikanische medizinische Staatsexamen. Nach dem praktischen Jahr in Kanada und in den USA wurde Dr. Fetscher 1989-1993 in San Antonio/Texas, USA am Department of Internal Medicine, University of Texas Health Science Center internistisch ausgebildet. Unter der Leitung von Prof. Dr. Roland Mertelsmann war Dr. Fetscher 1993 bis 2000 in der Abteilung Innere Medizin I/Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Freiburg tätig und wechselte im Anschluss im Jahr 2001 an die Sana Kliniken Lübeck und ist seitdem dort als Chefarzt zunächst der Klinik für Hämatologie und Onkologie und seit 2007 für die Medizinische Klinik III (Hämatologie und internistische Onkologie) tätig. Er wurde 2008 als außerordentliches Mitglied in die AkdÄ berufen, seit 2009 ist er ordentliches Mitglied der AkdÄ.



© Ärztekammer Sachsen-Anhalt

Seit Anfang 2024 ist **Prof. Dr. med. Uwe Ebmeyer** aus Magdeburg Mitglied im Vorstand der AkdÄ als Vertreter der BÄK. Er ist Facharzt für Anästhesiologie und stellvertretender Klinikdirektor und leitender Oberarzt in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Universitätsklinikum Magdeburg. Seit 2021 ist er Präsident der Ärztekammer Sachsen-Anhalt (Abbildung 7).

Abbildung 7:
Prof. Dr. med. Uwe Ebmeyer



© privat

Als Vertreterin der KBV gehört **Frau Dr. med. Sibylle Steiner**, MBA, seit 2009 dem Vorstand der AkdÄ an (Abbildung 8). Sie ist Ärztin und leitete von 2008 bis 2013 die Abteilung Arzneimittel der KBV. Als Dezernentin war sie von 2013 bis 2023 für das Dezernat Ärztliche und Veranlasste Leistungen verantwortlich. Seit März 2023 ist sie Mitglied im Vorstand der KBV.

Abbildung 8:
Dr. med. Sibylle Steiner, MBA

Neue Mitglieder der AkdÄ

Die AkdÄ heißt die folgenden neuen außerordentlichen Mitglieder willkommen:

Univ.-Prof. Dr. med. Antonius Douros

Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Vita

Prof. Dr. med. Dirk O. Stichtenoth

Facharzt für Klinische Pharmakologie, Direktor, Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Vita

Zum ordentlichen Mitglied der AkdÄ wurde berufen:

Prof. Dr. med. Günther J. Wiedemann

Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Internistische Onkologie, Palliativmedizin, Internistische Labormedizin

Vita

Die AkdÄ
AVP@baek.de

Fortbildungstag der AkdÄ

„Rationale Pharmakotherapie – unabhängige Arzneimittelinformationen“

Der Fortbildungstag der AkdÄ „Rationale Pharmakotherapie – Unabhängige Arzneimittelinformationen“ findet als Präsenzveranstaltung am Samstag, den 8. Februar 2025, 10:00–14:00 Uhr, in der Kaiserin-Friedrich-Stiftung in Berlin statt. Die Moderation und die wissenschaftliche Leitung übernimmt der Vorsitzende der AkdÄ Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer.



Abbildung 1:
Fortbildungstag der AkdÄ in Kaiserin-Friedrich-Stiftung in Berlin (©BÄK)

Vorläufiges Programm (Änderungen vorbehalten)

10:00–10:15 Uhr	Begrüßung Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
10:15–10:45 Uhr	„Gewichtsabnahme durch GLP1-Antagonisten?“ Dr. med. Andreas Klinge
10:45–11:15 Uhr	„Leitlinien: Was steckt dahinter – Eminenz oder Evidenz?“ Dr. med. Natascha Einhart
11:15–11:45 Uhr	„Cannabisarzneimittel zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen und Schmerzen bei Krebserkrankungen“ Prof. Dr. med. Heike Rittner
11:45–12:15 Uhr	Kaffeepause
12:15–12:45 Uhr	„Aktuelle Themen und Fallbeispiele aus der Pharmakovigilanz“ Dr. med. Ursula Köberle
12:45–13:15 Uhr	„Medikamentöse Therapie der Osteoporose“ (Arbeitstitel) Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
13:15–14:00 Uhr	Abschlussdiskussion und Verabschiedung

Die Teilnahme ist kostenfrei. Fortbildungspunkte sind bei der Ärztekammer Berlin beantragt. Eine Anmeldung kann erfolgen über: akdae-fortbildung@baek.de.

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

