

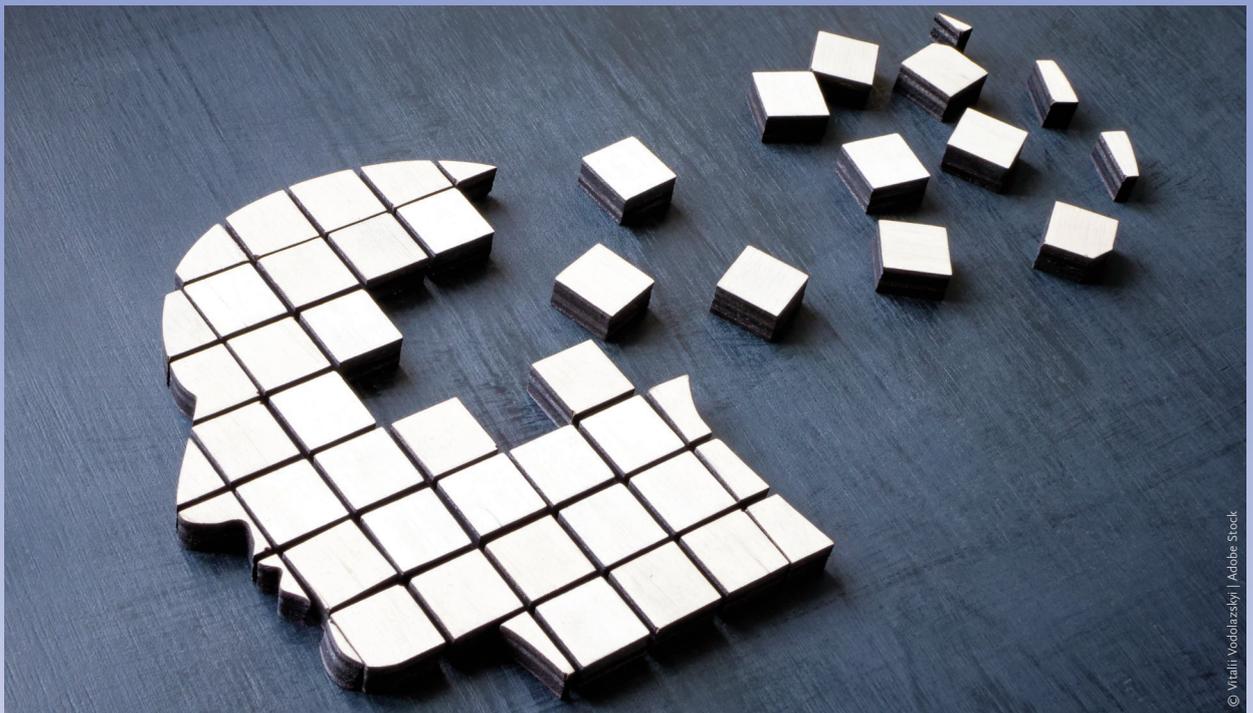
AVP

Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 52 – Ausgabe 2

September 2025



© Vitalii Vodolazkiy | Adobe Stock

NEUE THERAPIEN, ALTE RISIKEN UND DER UMGANG MIT UNSICHERHEIT

In dieser Ausgabe:

- Alzheimer-Antikörper Lecanemab – nun also doch?
- Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit der Nahrung
- Nichtdiabetische Patienten und SGLT-2-Inhibitor-assoziierte Ketoazidose
- Verloren, aber nicht unersetzlich? – Vom Umgang mit fehlenden Daten

EDITORIAL

- Der Sachverständigenrat Gesundheit & Pflege hat gute Vorschläge gemacht
– die Reaktionen waren vorhersehbar 62

THERAPIE AKTUELL

- Medikamentöse Therapie der Tuberkulose 64
 Neue Therapiemöglichkeiten der IgA-Nephropathie 69
 Nichtdiabetische Patienten und SGLT-2-Inhibitor-assoziierte Ketoazidose 74
 Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen und Kindern ab acht Jahren 81
 Wirkverlust und Unverträglichkeit: Umgang mit einem häufigen Problem in der Betreuung
 von Patienten mit chronisch aktivem Morbus Crohn 86
 Zusätzliche Medikation speziell zur Behandlung von depressiven Episoden
 mit ausgeprägter Anhedonie 88
 Verhinderung eines Frührezidivs in der Erhaltungstherapie einer Depression
 durch Addition eines weiteren Pharmakons 90
 Prävention der Rekurrenz einer Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) bei Erwachsenen
 sowie Jugendlichen ab 12 Jahren 95
 Migräneprophylaxe in Deutschland: Diskrepanz zwischen Bedarf und Therapie 98

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

- Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit der Nahrung 102

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

- Alzheimer-Antikörper Lecanemab – nun also doch? 111

EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

- Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?
 Verloren, aber nicht unersetzlich? – Vom Umgang mit fehlenden Daten 113

NEUE LEITLINIEN

- S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Gonarthrose 118
 S3-Leitlinie Vorhofflimmern 121

FALLBERICHTE

- Wenn der Magen-pH eine wichtige Rolle spielt: Cefpodoxim und Protonenpumpenhemmer 126

RISIKOINFORMATIONEN

- Neue Arzneimittelrisiken: Informationen der AkdÄ 129

NEUE ARZNEIMITTEL

- Epinephrin (Eurneffy) – Markteinführung 138

PERSONALIA

- Neue Mitglieder der AkdÄ 144

FORTBILDUNGEN

- Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ 145

Der Sachverständigenrat Gesundheit & Pflege hat gute Vorschläge gemacht – die Reaktionen waren vorhersehbar

In der aktuellen Ausgabe von AVP findet sich eine Übersicht über etablierte und neue Therapieoptionen der IgA-Nephropathie (IgAN). Zwei Dinge fallen dabei auf. Zum einen, wie sehr Surrogatvariablen bemüht werden müssen, um die Möglichkeit echter, patientenrelevanter Therapiefortschritte zu projizieren. Und zum anderen, wie in Nischenindikationen wie der IgAN zum Teil mit Repurposing uralter Arzneistoffe wie Budesonid abenteuerlich anmutende Therapiekosten durchgesetzt werden sollen.

Bekanntermaßen steigen die Ausgaben für Arzneimittel in Deutschland kontinuierlich an, zum größten Teil verursacht durch neue, patentgeschützte Produkte, obwohl ihr Verordnungsanteil bei unter 7 % liegt. Sie sind nach der stationären Versorgung zum zweitgrößten Kostenfaktor für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) angewachsen und damit vordringlich verantwortlich dafür, dass die Finanzierbarkeit der GKV zunehmend gefährdet ist. Die pharmazeutischen Unternehmen scheitern trotz ihrer veröffentlichten komfortablen Umsatzrenditen nicht zu interessieren. Ihre Strategien zur Gewinnmaximierung sind mannigfaltig.

Vor diesem allgemein bekannten Hintergrund wurde der Sachverständigenrat Gesundheit & Pflege (SVR) mit einem Gutachten „Preise innovativer Arzneimittel in einem lernenden Gesundheitssystem“ beauftragt. Seine im Mai 2025 veröffentlichte Analyse des Ist-Zustandes zeigt detailliert die Gründe für die Überforderung des Systems auf und gibt Empfehlungen zur Rettung der GKV-finanzierten allgemeinen Gesundheitsversorgung. Insbesondere hält er eine Fortentwicklung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) in Richtung einer stringenteren Ausgabensteuerung bei Arzneimitteln für unabdingbar und bringt den Begriff der dynamischen Bepreisung von Arzneimitteln ins Spiel.

Auftragsgemäß versuchte der SVR dabei auch, die Stellung des „Pharmastandorts Deutschland“ nicht aus dem Blick zu verlieren. Er kam aber zu dem Schluss, dass die Regulierung der Arzneimittelpreise klar von der Standortstützung der Pharmaindustrie zu trennen sei. Der GKV und damit der Versichertengemeinschaft dürften nicht die Kosten der Wirtschaftsförderung aufgebürdet werden, da diese einem politischen Abwägungs- und Entscheidungsprozess unterliegen müssten, was nicht Aufgabe der öffentlichen Gesundheitsversorgung sei. Interessant dabei war die Feststellung des SVR, dass kein Zusammenhang zwischen beiden Politikfeldern festgestellt werden konnte. Für einen Einfluss der Erstattungsbeiträge auf die Standortentscheidungen pharmazeutischer Unternehmen fand sich keine belastbare Evidenz. Selbst Länder mit budgetierter Arzneimittelerstattung wie Frankreich und Großbritannien hätten eine florierende Pharmaindustrie.

Weitere ausgewählte Eckpunkte des SVR-Gutachtens sind die Sonderrolle der Orphan Drugs und der vom pharmazeutischen Unternehmer frei festzulegende Initialpreis eines neuen Präparates bei Markteinführung.

Angesichts des häufig missbrauchten Orphan-Drug-Status, zum Beispiel durch Einengung des infrage kommenden Patientenkollektivs auf Teilindikationen („splicing“) soll dieses Privileg bei der Zusatznutzenbewertung abgeschafft werden; bisher gilt ein Zusatznutzen von Orphan Drugs bereits durch Zulassung als belegt. Stattdessen empfiehlt der SVR,

Mühlbauer, B.

auch Orphan Drugs einer regulären Nutzenbewertung zu unterziehen und deren Sonderrolle erst im Rahmen der Preisbildung zu berücksichtigen.

Der bis zum Abschluss der Preisverhandlungen im Rahmen des AMNOG-Zusatznutzen-Verfahrens frei vom pharmazeutischen Unternehmen festzulegende Initialpreis führt nach Ansicht des SVR zu einer psychologischen Ankerwirkung in späteren Preisverhandlungen und sollte daher durch einen an den Kosten der bisherigen Standardtherapie orientierten Interimspreis ersetzt werden. Eine Differenz zu dem nach der Zusatznutzenbewertung verhandelten Erstattungsbetrag könnte rückwirkend für den Zeitraum ab der Markteinführung ausgeglichen werden.

Weiterhin empfiehlt der SVR, die Preise neuer Arzneimittel konsequenter als bisher an deren Zusatznutzen zu koppeln und dabei auch die Evidenzbewertung über ihren Lebenszyklus fortzusetzen, zum Beispiel durch regelmäßige Reevaluationen. Mit Verweis auf viele internationale Gesundheitssysteme werden darüber hinaus globale Budgets für Arzneimittelkosten angeregt, deren Überschreitung automatisch Preisabschläge auslösen. Dies ist im deutschen Gesundheitswesen bisher nicht vorgesehen. So könnte ein regelmäßig an ökonomische Größen wie das Bruttoinlandsprodukt anzupassendes Budget für patentgeschützte Arzneimittel sicherstellen, dass auch überdurchschnittlich teure Präparate die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems nicht sprengen können.

Dies sind nur einige der Vorschläge des SVR, wie eine rationale und rationelle Arzneimittelversorgung der Patientinnen und Patienten in Deutschland auch in Zukunft sichergestellt werden kann. Erwartungsgemäß fallen die Reaktionen aus.

Die Interessenverbände der Arzneimittelunternehmen sehen in diesen Vorschlägen den Untergang des Abendlandes, zumindest was die pharmazeutische Industrie angeht. Die einer qualitativ hochwertigen, aber ausgewogenen Arzneimittelversorgung verpflichteten Vertreter der medizinischen Wissenschaften halten die Vorschläge des SVR für in sich schlüssig und deren Umsetzung für längst überfällig. Kritischen Gesundheitsökonominnen gehen die Vorschläge nicht weit genug.

Der in der deutschen Gesundheitspolitik Erfahrene betrachtet das Geschehen mit gelassener Zurückhaltung. Mögen die SVR-Vorschläge noch so sehr dem gesunden Menschenverstand geschuldet sein – was denn am Ende des politischen Diskurses in der Praxis ankommt und welche Umgehungsmöglichkeiten sinnvoller Regulierungen, wie am aktuellen AMNOG zu sehen, gegen das Interesse der Versicherten durchgesetzt werden, steht in den Sternen. Die Empfehlungen des aktuellen SVR-Gutachtens sollen im Rahmen einer Wiederaufnahme des so genannten Pharmadialogs beraten werden – das weckt Befürchtungen einer unausgewogenen Orientierung...

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer

Medikamentöse Therapie der Tuberkulose

Epidemiologie der Tuberkulose – weltweit und national

Tuberkulose zählt weltweit zu den häufigsten Infektionserkrankungen mit über 10 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr. Trotz Heilbarkeit sterben jährlich mehr als 1,2 Millionen Menschen daran (1). Schätzungen zufolge ist etwa ein Viertel der Weltbevölkerung mit dem Erreger infiziert (2). Besonders besorgniserregend ist die Anzahl resistenter Tuberkuloseformen, die in Osteuropa sowie in Teilen Zentral- und Südasiens bis zu 20 % der Neuerkrankungen und bis zu 50 % der vorbehandelten Fälle betreffen können.

Globale Krisen wie Kriege, Vertreibung und finanzielle Engpässe behindern Diagnostik und Therapie – und fördern somit die weitere Verbreitung. Das WHO-Ziel, Tuberkulose bis 2035 zu eliminieren, rückt dadurch zunehmend in die Ferne.

Auch in Deutschland war Tuberkulose einst weit verbreitet. Im 19. Jahrhundert starb noch jeder vierte Mann an der Erkrankung. Heute ist sie dank verbesserter Lebensbedingungen, öffentlicher Gesundheitsfürsorge und wirksamer Therapie selten geworden. Im Jahr 2023 wurden 4481 Fälle gemeldet, darunter 242 Kinder unter 15 Jahren sowie 208 Fälle multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) (3). Die epidemiologische Entwicklung in Deutschland wird zunehmend durch globale Migrationsbewegungen beeinflusst: Über 75 % der Erkrankten sind im Ausland geboren, bei MDR-TB sogar über 90 %. Um Tuberkulose nachhaltig zu bekämpfen, sind weltweit koordinierte Maßnahmen zur Risikoreduktion, schnellen Diagnostik und angemessenen Therapie erforderlich – auch mit Blick auf Deutschland.

Übertragung und Infektionsrisiko

Tuberkulose wird in der Regel aerogen über bakterienhaltige Tröpfchen übertragen (4). Bei engem und längerem Kontakt kann es zu einer Infektion kommen, die durch Tuberkulin-Hauttest (THT) oder Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA (QuantiFERON; T-Spot TB)) nachgewiesen werden kann. Nicht jede Infektion führt zur Erkrankung – nur etwa 5–10 % der Infizierten entwickeln im Laufe ihres Lebens eine aktive Tuberkulose. Besonders gefährdet sind frisch infizierte Kontaktpersonen, vor allem Kinder unter fünf Jahren, sowie Personen mit geschwächtem Immunsystem, z. B. durch HIV-Koinfektion oder immunsuppressive Therapien wie TNF-alpha-Inhibitoren. Auch Menschen aus Hochinzidenzländern tragen ein erhöhtes Risiko.

Eine präventive Therapie kann die Krankheitsentwicklung wirksam verhindern. Diese wird mit Rifampicin für vier Monate oder in Kombination mit Isoniazid über drei Monate durchgeführt. Bei Unverträglichkeiten ist auch eine neunmonatige Monotherapie mit Isoniazid möglich (4).

Klinik und Diagnosestellung

Tuberkulose entwickelt sich meist schleichend mit unspezifischen Symptomen wie Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, was die Diagnose verzögern kann. Bei pulmonaler Tuberkulose stehen Husten, Thoraxschmerzen und Hämoptysen im Vordergrund; bei extrapulmonalen Formen variieren die Symptome je nach betroffener Organregion. Besonders bei Risikogruppen sollte Tuberkulose frühzeitig als Differenzial-

Häcker, B.
Otto-Knapp, R.
Bauer, T.

Literatur

- 1 WHO. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
- 2 Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* 2016; 13(10):e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.
- 3 Robert Koch-Institut. Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2023. Berlin: Robert Koch-Institut; 2025.
- 4 Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, Geerdes-Fenge H, Hartmann P, Häcker B et al. Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie* 2022; 76(11): 727–819. doi: 10.1055/a-1934-8303.

diagnose in Betracht gezogen werden. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein wesentlicher Anteil an Erkrankten gar keine Symptome aufweist (5).

Besteht der Verdacht auf Tuberkulose, muss eine Röntgenaufnahme des Thorax erfolgen. Bei Hinweisen auf extrapulmonale Manifestationen oder unklaren Befunden ist eine weiterführende Bildgebung sinnvoll. Die Diagnosesicherung erfolgt über den mikrobiologischen Erregernachweis – primär aus Sputum, bei Bedarf aus anderen Materialien. Gewebeprobe müssen als natives Material (nicht formalinfixiert) zur Untersuchung eingeschickt werden.

Die Proben werden zunächst mikroskopisch auf säurefeste Stäbchen untersucht, was Rückschlüsse auf die Infektiosität erlaubt. Gleichzeitig erfolgt die PCR-Untersuchung, die sensitiver ist und zudem eine Resistenztestung gegen Rifampicin (rpoB-Gen) und Isoniazid (InhA-Gen) ermöglicht. Finden sich hier Resistenzen gegen beide Medikamente, ist von einer multiresistenten (MDR-) TB auszugehen und weitere Analysen wie eine Genomsequenzierung (NGS) sind indiziert. Der kulturelle Nachweis und die phänotypische Resistenztestung gelten als Goldstandard, benötigen jedoch mehrere Wochen (4).

Medikamentöse Therapie der Tuberkulose

Mit Verbesserung des Lebensstandards sowie der Einführung wirksamer Antibiotika in den 1950er-Jahren konnte die Tuberkulose-Mortalität deutlich gesenkt werden. Allerdings traten rasch Resistenzen und Rückfälle auf, weshalb die Behandlung seither immer als Kombinationstherapie erfolgt.

Seit den späten 1970er-Jahren besteht die Standardtherapie aus einer sechsmonatigen Therapie, die sich aus einer Initialphase (zwei Monate) mit Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol und einer Kontinuitätsphase (vier Monate) mit Rifampicin und Isoniazid zusammensetzt (siehe Tabelle 1). Eine Therapieverlängerung ist bei ausgedehnten Befunden oder Therapieunterbrechungen notwendig (4).

Tabelle 1: Standardtherapie für Erwachsene mit pulmonaler Tuberkulose (4)

Initialphase (Medikamente)	Dauer (Monate)	Kontinuitätsphase (Medikamente)	Dauer (Monate)	Gesamtdauer (Monate)
INH, RMP, PZA, EMB	2	INH, RMP	4	6

Die Medikamente sollten idealerweise nüchtern 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden; bei Unverträglichkeit ist auch die Einnahme nach einem leichten Frühstück möglich. Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert – eine regelmäßige Anpassung bei Gewichtszunahme ist notwendig. Bei Kindern gelten andere Dosierungsempfehlungen. Auf der Internetseite des DZK findet sich ein Dosierungsrechner, der zusätzlich einen Medikamentenplan und nützliche Informationen für die Behandlung liefert:

<https://www.dzk-tuberkulose.de/dosierungsrechner>.

Die Therapiedauer und Zusammensetzung muss bei Unverträglichkeiten, Medikamentenresistenzen, extrapulmonalen Tuberkuloseerkrankungen der Knochen und Gelenke, des Perikards, des ZNS und bei Miliartuberkulose angepasst werden.

⁵ WHO. Report of the WHO consultation on asymptomatic tuberculosis. 14–15 October 2024, Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2025.

Tabelle 2: Dosierung der Medikamente in der Standardtherapie (4)

Substanz	Dosis ¹ (mg/kg KG)	Dosisbereich (mg/kg KG)	Minimal- und Maximaldosis (mg)	Dosis bei 70 kg Körpergewicht (mg)
Isoniazid (INH) ²	5	4–6	200/300	300
Rifampicin (RMP) ³	10	8–12	450/600	600
Pyrazinamid (PZA)	25	20–30	1500/2500	1750
Ethambutol (EMB)	15	15–20	800/1600	1200

¹ Dosisanpassung bei steigendem Körpergewicht im Heilungsverlauf beachten.
² Zur Vermeidung von Neurotoxizität bei Schwangerschaft oder Vorerkrankungen in Kombination mit Vitamin B6 geben.
³ Höhere Dosen werden geprüft.

Neuere Studien zeigen, dass eine viermonatige Therapie mit Rifapentin, Isoniazid, Pyrazinamid und Moxifloxacin bei sensibler Tuberkulose vergleichbar wirksam ist (6). Diese wurde daher in die Empfehlungen der WHO und ATS /ERS aufgenommen (7). Da Rifapentin in der EU nicht zugelassen ist, findet dieses Schema in Deutschland aktuell keine Anwendung.

6 Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(18):1705–18. doi: 10.1056/NEJMoa 2033400.

7 Munsiff SS. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/European Respiratory Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/ CDC/ERS/IDSA) Updated guideline on the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2025. doi: 10.1093/cid/ciaf066.

Verlaufskontrollen und Nebenwirkungsmanagement

Schwere Nebenwirkungen sind bei der Standardtherapie nicht häufig, dennoch sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen notwendig wie in Abbildung 1 dargestellt.

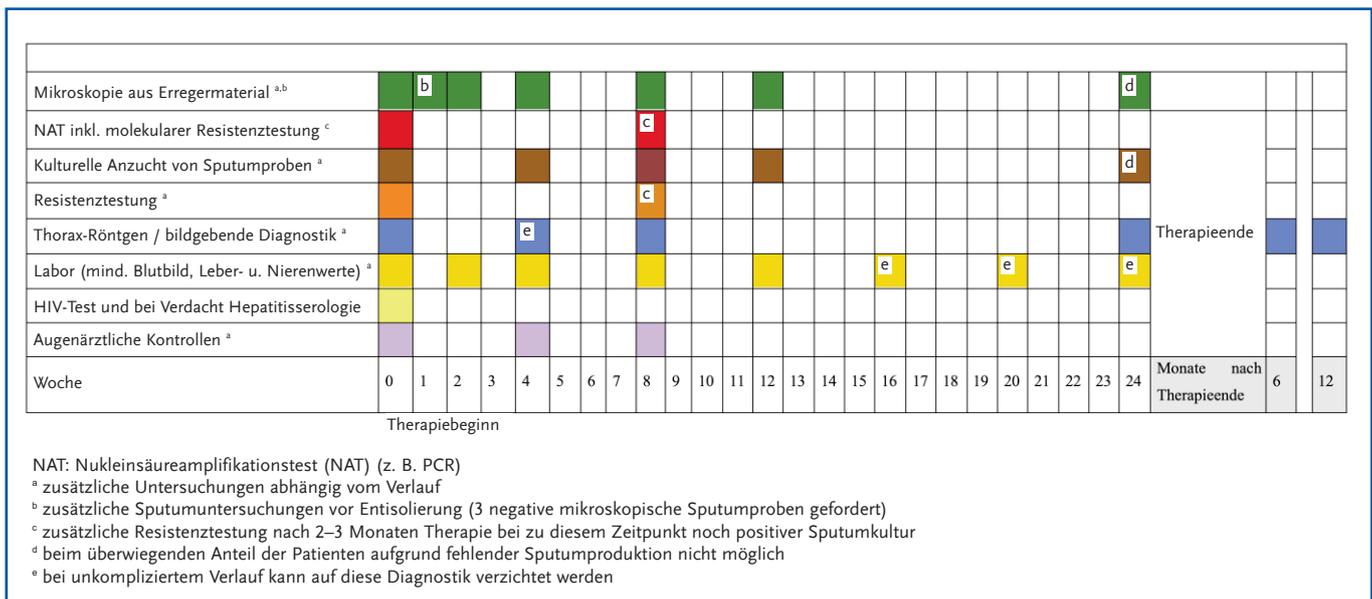


Abbildung 1: Kontrolluntersuchungen bei unkompliziertem Verlauf einer medikamentensensiblen Tuberkulose (4)

Über folgende Nebenwirkungen sollte aufgeklärt werden:

Rifampicin kann zu einer harmlosen Rotfärbung von Körperflüssigkeiten wie Urin und Tränen führen. Medikamenteninteraktionen sind häufig und sollten vor Therapiebeginn geprüft werden.

Häufige Nebenwirkungen der Kombinationstherapie sind Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden und Erbrechen, die in der Regel symptomatisch behandelt werden können. Leberfunktionswerte sollten regelmäßig kontrolliert werden, besonders bei vorbestehen-

der Lebererkrankung oder chronischer Hepatitis. Ein asymptomatischer Anstieg bis zum Drei- bis Fünffachen der Norm ist meist tolerabel, erfordert aber eine engmaschige Überwachung. Bei einem weiteren Anstieg oder Symptomen muss die Therapie pausiert und ggf. angepasst werden.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Juckreiz oder Hautausschläge, die in der Regel symptomatisch behandelbar sind.

Bei höhergradigen Zytopenien muss allerdings die Therapie unterbrochen und das auslösende Medikament abgesetzt werden.

Bei einem Risiko für das Vorliegen einer Polyneuropathie sollte Vitamin B6 als Kombinationspräparat mit Isoniazid supplementiert werden. Ethambutol (EMB) kann in seltenen Fällen eine Retrobulbärneuritis verursachen, weshalb augenärztliche Kontrollen empfohlen werden.

Zum Abschluss der Behandlung sowie sechs und zwölf Monate danach sollte eine Röntgenkontrolle erfolgen und auf Folgeerkrankungen (post-TB-lung-disease) geachtet werden.

Eine ausführliche Darstellung potenzieller Nebenwirkungen und deren Management ist in der Leitlinie und in internationalen Publikationen zu finden (4, 8).

Behandlung der resistenten Tuberkulose

Bei einer MDR- oder Rifampicin-resistenten (MDR/RR)-Tuberkulose liegt eine Resistenz gegenüber mindestens Rifampicin vor. Seit 2023 steht eine orale und gut verträgliche Kombinationstherapie zur Verfügung, welche aus den Medikamenten Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) besteht (9). Neben dieser verkürzten sechsmonatigen Therapie wurden aktuell weitere sechs- oder neunmonatige Regime durch die WHO empfohlen (10). Bei ausgedehnten Formen der MDR/RR-TB oder zusätzlichen Resistenzen, sollte jedoch eine 18-monatige individualisierte Therapie diskutiert werden. Wegen des komplexen Managements der MDR/RR-TB wird eine Behandlung durch oder in Kooperation mit einem Behandlungszentrum empfohlen.

Begleitung der Erkrankten, Sprachbarrieren und sozialmedizinische Herausforderungen

Eine tragfähige Arzt-Patientenbeziehung ist neben der medikamentösen Therapie wichtig für eine gute Therapieadhärenz und den erfolgreichen Therapieabschluss. Betroffene müssen verständlich und muttersprachlich über die Erkrankung, die Therapie mit möglichen Nebenwirkungen aber auch die Infektionsschutzmaßnahmen und Meldepflichten aufgeklärt werden. Da drei Viertel der Erkrankten nicht in Deutschland geboren sind, kommt dem Aspekt der Kommunikation eine elementare Bedeutung zu, die neben klassisch Dolmetschenden auch zunehmend durch digitale Hilfsmittel möglich ist. Begleiterkrankungen und sozialmedizinische Herausforderungen erschweren oft die Therapiebedingungen und müssen ebenfalls adressiert und berücksichtigt werden, um ein Gelingen der Therapie zu erreichen.

8 Singh KP, Carvalho ACC, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori GB, Mpagama SG et al. Clinical standards for the management of adverse effects during treatment for TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023; 27(7): 506–19. doi: 10.5588/ijtld.23.0078.

9 Otto-Knapp R, Bauer T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, Friesen I, Geerdts-Fenge H et al. Treatment of MDR, Pre-XDR, XDR, and Rifampicin-Resistant Tuberculosis or in Case of Intolerance to at Least Rifampicin in Austria, Germany, and Switzerland. *Respiration* 2024; 103(9): 593–600. doi: 10.1159/000539410.

10 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>.

Meldepflicht

Bei Diagnosestellung und Therapieeinleitung muss nach dem Infektionsschutzgesetz innerhalb von 24 Stunden eine namentliche Meldung an das zuständige Gesundheitsamt erfolgen. Eine gute Kooperation und Kommunikation mit dem Gesundheitsamt (zumindest bei Entlassung, Therapieunterbrechung, Therapieende) ist für den weiteren Verlauf sinnvoll, um die Patientinnen und Patienten gemeinsam durch die Therapie zu begleiten.

Fazit

Tuberkulose ist in Deutschland eine seltene, aber behandelbare Erkrankung. Wichtig ist, an diese zu denken und die richtige Diagnostik einzuleiten. Bei Auftreten von höhergradigen Nebenwirkungen oder bei Medikamentenresistenzen sollte ein Behandlungszentrum hinzugezogen werden.

Weiterführende Informationen finden Sie auf der Webseite des DZK und in den Leitlinien und Empfehlungen zur Tuberkulose: www.dzk-tuberkulose.de.

Interessenkonflikte

B. Häcker: Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

R. Otto-Knapp: Der Autor hält regelmäßig Vorträge zum Thema Tuberkulose für verschiedene Institutionen, darunter MSD Sharp (einmalig am 16.10.2024), die FOMF (jährlich) sowie die Helios GmbH (halbjährlich). Es besteht daher ein potenzieller Interessenkonflikt aufgrund wiederholter Vortragstätigkeiten.

T. Bauer: Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Brit Häcker

Dr. med. Ralf Otto-Knapp

Prof. Dr. med. Torsten Bauer

Neue Therapiemöglichkeiten der IgA-Nephropathie

Neue Erkenntnisse zur Entstehung und Behandlung der IgA-Nephropathie eröffnen neue Möglichkeiten der Therapie (1, 2). Diese werden in der folgenden Zusammenfassung dargestellt.

Häufigkeit der IgA-Nephropathie

Die IgA-Nephropathie (IgAN) ist die häufigste Glomerulonephritisform im Erwachsenenalter. Die 1-Jahresprävalenz wird auf 5–38 Fälle GKV-Versicherter mit IgAN, die 1-Jahresinzidenz auf 0,19–0,64 pro 100.000 Einwohner geschätzt (3). Für Deutschland gibt es leider keine Registerdaten.

Symptome und Prognose

Klassische Symptome sind Mikrohämaturie, Proteinurie und Exazerbation unter Infekt: Ein Patient mit einem respiratorischen Infekt berichtet über dunklen und schaumigen Urin. Nach überstandenen Infekt klingen die Symptome wieder ab, der Urin wird wieder klar.

Es gibt allerdings eine weite Spannbreite zwischen isolierter Mikrohämaturie mit nur geringer Proteinurie ohne Symptome bis zum nephritischen oder nephrotischen Syndrom mit rasch progredientem Nierenversagen innerhalb weniger Monate.

Langzeituntersuchungen belegen für diese Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko terminal niereninsuffizient zu werden (4): Insgesamt tritt das terminale Nierenversagen bei 20–40 % der Patienten im Verlauf von 10–20 Jahren auf (5). 30 % der Patienten mit Proteinurie < 0,88 g/g Kreatinin und 20 % der Patienten mit Proteinurie < 0,44 g/g Kreatinin entwickeln innerhalb der nächsten zehn Jahre eine terminale Niereninsuffizienz (4). Früher galt die Prognose für diese Patienten als günstig – inzwischen zeigt sich jedoch ein anderes Bild.

In der Histologie des Nierengewebes sind tubuläre Atrophie und Glomerulosklerose mit ungünstiger Prognose mehr verknüpft als die Halbmondbildung bei rapid progressiven Verläufen (Histologie nach der Oxfordklassifikation, (6)). Die Prognose wird zurzeit am besten mit dem International IgAN Prediction Tool (IIgANPT) (7) eingeschätzt.

Pathophysiologie

Nach der 4-Hit-Hypothese wird folgende Entstehung der IgAN angenommen (2):

1. Im Darm entsteht galaktosedefizientes IgA (durch genetische und Umwelteinflüsse).
2. Gegen dieses galaktosedefiziente IgA werden Autoantikörper gebildet.
3. Galaktosedefizientes IgA und Autoantikörper bilden Immunkomplexe.
4. Diese Immunkomplexe lagern sich im Mesangium der Glomerula ab und führen dort zu Entzündungsvorgängen und Fibrosierung.

Bei diesen Entzündungsvorgängen im Glomerulum spielen der Lektin- und der alternative Weg der Komplementaktivierung eine wichtige Rolle.

Für die Bildung des galaktosedefizienten IgA in den Schleimhäuten scheinen B-Lymphozyten eine wichtige Rolle zu spielen, die durch Mitglieder der Tumor-Nekrosefaktor-Familie (BAFF und APRIL) stimuliert werden.

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Floege J, Bernier-Jean A, Barratt J, Rovin B. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm. *Kidney International* 2025; 107(4):640–51. doi: 10.1016/j.kint.2025.01.014.
- 2 Selvaskandan H, Jhaveri KD, Rizk DV. Primary IgA Nephropathy: New Insights and Emerging Therapies. *Adv Kidney Dis Health* 2024; 31(3):180–93. doi: 10.1053/j.akdh.2024.04.002.
- 3 Vifor Pharma Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sparsentan (Filspari™). Modul 3 A. Stand: 31.7.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7848/2024_07_31_Modul3A_Sparsentan.pdf.
- 4 Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18(6):727–38. doi: 10.2215/CJN.000000000000135.
- 5 Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, Oshima Y, Ochi A, Kataoka H et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLOS ONE* 2014; 9(3):e91756. doi: 10.1371/journal.pone.0091756.
- 6 Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney International* 2014; 86(4):828–36. doi: 10.1038/ki.2014.63.
- 7 Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu Z-H, Suzuki Y, Matsuzaki K et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Internal Medicine* 2019; 179(7):942–52. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600.

Therapie

Die Basistherapie (supportive Therapie) besteht aus (8, 9): Blutdruckkontrolle < 120/80 mmHg, falls erreichbar und tolerierbar. Verminderung der Proteinurie < 1 g/24 h. Maximal tolerierbare Blockade des Renin-Angiotensin-Systems. Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren (insbesondere Rauchverzicht) und Salzreduktion.

Schon allein mit diesen Basismaßnahmen konnte man bei einem Drittel der Patienten, die für die STOP-IgAN-Studie (10) vorgesehen waren, eine Proteinurie < 0,75 g/24 h erreichen. Die oben genannten Langzeitdaten legen jedoch nahe, dass man sich damit nicht zufriedengeben sollte. Bei allen Patienten, die unter der supportiven Therapie über 0,7–1 g Eiweiß pro 24 Stunden liegen, sollte überlegt werden, ob man eine sechsmonatige orale Kortikoidtherapie versucht. Das erhebliche Nebenwirkungsrisiko, vor allem im Hinblick auf schwere Infektionen, darf dabei nicht außer Acht gelassen werden. Bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min soll dieser Versuch in aller Regel nicht mehr unternommen werden. Patienten mit einem rapid progressiven Verlauf und entsprechender Histologie (Halbmondbildung) werden mit Cyclophosphamid und Kortikosteroiden behandelt.

Mycophenolatmofetil (MMF) wurde nur bei chinesischen Patienten untersucht und kann bei diesen zur Einsparung von Kortison verwendet werden. Das gleiche gilt für Hydroxychloroquin.

Um die Nebenwirkungen des Kortisons gering zu halten und trotzdem eine Wirksamkeit auf die IgAN zu erhalten, wurde magensaftresistentes, mikroverkapseltes Budesonid (Nefecon, Handelsname Kinpeygo) untersucht, das erst im terminalen Ileum freigesetzt wird. Am Ort der Entstehung sollte somit die Bildung der Immunkomplexe gestoppt werden.

Zugelassen ist das Medikament zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Proteinausscheidung im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (bzw. einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin von $\geq 0,8$ g/g (11)).

In Teil A der NefigArd-Studie (12) wurden 199 Patienten mit IgAN doppelblind randomisiert mit Nefecon 16 mg (mikroverkapseltes Budesonid) oder Placebo über neun Monate behandelt. Primärer Endpunkt war die Protein/Kreatinin-Ratio im 24-Stunden-Urin (UPCR) nach neun Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die eGFR nach neun und zwölf Monaten und die UPCR nach zwölf Monaten. Nach neun Monaten war die UPCR 27 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 13–19 %; $p = 0,0003$) niedriger in der mit Nefecon behandelten Gruppe, die eGFR lag um 3,78 ml/min höher. Auffällig war, dass dieser Gewinn an eGFR schon nach drei Monaten zu beobachten war und sich im weiteren Verlauf nicht weiter vergrößerte. Im Supplement findet man keinen Unterschied in der eGFR bei der Subgruppe < 1,5 g/g Protein/Kreatinin-Ratio. Teil B der Studie soll diese Parameter noch einmal nach zwei Jahren untersuchen. Einschlusskriterien waren eine durch Biopsie diagnostizierte IgA-Nephropathie, eine UPCR > 0,8 g/g oder Proteinurie > 1 g/24 h trotz optimaler supportiver Therapie und eine eGFR von 35–90 ml/min. Sekundäre IgA-Nephropathie und schlechte Blutdruckeinstellung (> 140/90 mmHg), Nierentransplantation, Behandlung mit Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva in den letzten zwölf Monaten waren Ausschlusskriterien. Über die erreichte Blutdruckeinstellung und Komedikation z. B. mit SGLT-2-Inhibitoren gibt es in der Originalarbeit keine Angaben.

8 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International* 2021; 100 (4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

9 Tunnicliffe DJ, Reid S, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 2(2):CD003962. doi: 10.1002/14651858.CD003962.pub3.

10 Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(23):2225–36. doi: 10.1056/NEJMoa1415463.

11 Stadapharm GmbH. Fachinformation „Kinpeygo® 4 mg Hartkapseln“; Februar 2025.

12 Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Cattran D, Floege J et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefigArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney International* 2023; 103(2):391–402. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.017.

Die Kosten für eine neunmonatige Therapie mit 16 mg Nefecon belaufen sich auf ca. 90.000 Euro, also ca. 10.000 Euro pro Monat. Zum Vergleich: Die Therapiekosten für 9 mg mikroverkapseltes Budesonid in der Indikation akuter Morbus Crohn betragen 176,40 Euro. Würde man diese Dosis auf 15 mg erhöhen ergäben sich 294 Euro Therapiekosten für einen Monat (um den Faktor 30 kleiner). Das ergibt eine erstaunliche Preisdifferenz für einen Dosierungsunterschied von einem Milligramm magensaftresistentem Budesonid.

Sparsentan (Filspari) ist ein nicht immunsuppressiver dualer Endothelin- und Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonist. Endothelin spielt eine wesentliche Rolle bei der Verschlechterung der Nierenfunktion (Inflammation, Zellproliferation, Apoptose und Fibrose). Sparsentan wurde unter besonderen Bedingungen von der EMA bei IgAN zugelassen, aufgrund einer Zwischenauswertung nach zwei Jahren. Die endgültigen Ergebnisse der PROTECT-Studie (13) müssen bei der EMA eingereicht werden.

Sparsentan ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von $\geq 0,75$ g/g) (14).

In einer doppelblind randomisierten Phase-3-Studie (13) wurden 203 Patienten mit in der Nierenbiopsie nachgewiesener IgAN und 1 g/24 h Proteinurie trotz maximaler Therapie mit einem RAS-Antagonisten entweder mit der maximalen Sparsentanzieldosis (400 mg) oder der maximalen Zieldosis von 300 mg Irbesartan behandelt. Die Zwischenergebnisse dieser auf drei Jahre angelegten Studie wurden nach zwei Jahren publiziert (13). Primärer Endpunkt war eine Änderung der Proteinurie nach 36 Wochen. Sekundäre Endpunkte umfassten die Veränderung der eGFR sowie der Proteinurie. Zudem wurde ein zusammengesetzter Endpunkt (Nierenversagen) definiert, bestehend aus einem Verlust der eGFR, terminaler Niereninsuffizienz oder Mortalität gleich welcher Ursache, Sicherheit und Tolerabilität bis zu 110 Wochen nach Randomisation. Der chronische Abfall der eGFR über zwei Jahre betrug in der Gruppe der mit Sparsentan Behandelten $-2,7$ ml/min/1,73 m² gegenüber $-3,9$ ml/min/1,73 m². (95 % CI $-0,03$ bis $1,94$; $p = 0,058$). Die Reduktion der Proteinurie betrug 40 % ($-42,8$ %; 95 % CI $-49,8$ bis $-35,0$ in der Sparsentan- gegenüber $-4,4$ %; 95 % CI $-15,8$ bis $8,7$ in der Irbesartan-Gruppe). Der zusammengesetzte Endpunkt Nierenversagen trat bei 18 (9 %) von 202 mit Sparsentan behandelten gegenüber 26 (13 %) von 202 mit Irbesartan behandelten Patienten auf (relatives Risiko 0,7; 95 % CI 0,4–1,2).

Der G-BA sieht in seinem Beschluss vom 6. Februar 2025 Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen (15). Dabei fand insbesondere der Vorteil zugunsten von Sparsentan bei Erreichen des Stadiums 4 oder 5 CKD im Studienzeitraum Berücksichtigung: 47 (23,3 %) in der Sparsentan-Gruppe und 65 (32,2 %) Patienten in der Irbesartan verschlechterten sich zu diesen Stadien (RR 0,72; 95 % CI 0,53–1,00; $p = 0,06$).

Auch hier wurden erreichte Zielblutdruckwerte oder Komedikation mit SGLT-2-Inhibitoren nicht in der Publikation aufgeführt.

Erstaunlicherweise traten in der Sparsentan-Gruppe nicht mehr unerwünschte Ereignisse durch Flüssigkeitseinlagerungen auf, eine bekannte Nebenwirkung bei bis zu 11 % der mit Endothelinantagonisten (16) behandelten Patienten.

Die Jahrestherapiekosten betragen laut IQWiG und pharmazeutischem Unternehmer 56.639,97 € (17).

13 Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae D-W et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10417):2077–90. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02302-4.

14 CSL Vifor. Fachinformation „Filspari Filmtabletten“; April 2025.

15 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): Sparsentan (Immunglobulin A - Nephropathie, primäre). BAnz AT 17.03.2025 B2. Berlin, 6.2.2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7059/2025-02-06_AM-RL-XII_Sparsentan_D-1083_BAnz.pdf.

16 Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, Lafayette RA, Levin A, Liew A et al. Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2025; 392(6):544–54. doi: 10.1056/NEJMOa2409415.

17 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sparsentan (primäre Immunglobulin-A-Nephropathie). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1871; Projekt: G24-20. Version: 1.0, Stand: 22.10.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7852/2024-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Sparsentan_D-1083.pdf.

Für **SGLT-2-Inhibitoren** wurde ein progressionshemmender Effekt bei einer ganzen Reihe von Nierenerkrankungen nachgewiesen.

In der **Empagliflozin** in Patients with Chronic Kidney Disease-Studie (EMPA-Kidney) (18) wurden 6609 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR 20–45 ml/min oder einer GFR von 45–90 ml/min und einer Albumin/Kreatinin-Ratio von > 200 mg/g) eingeschlossen und erhielten doppelblind randomisiert entweder 10 mg Empagliflozin oder Placebo. Primärer zusammengesetzter Endpunkt war eine Progression der Nierenerkrankung (definiert als anhaltende Verminderung der eGFR < 10 ml/min, Verminderung der eGFR um mindestens 40 %, Tod renaler Ursache) oder Tod kardiovaskulärer Ursache. Über einen medianen Beobachtungszeitraum von 2,0 Jahren trat der primäre Endpunkt bei 432 von 3304 Patienten (13,1 %) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 558 von 3305 Patienten (16,9 %) in der Placebo-Gruppe auf (HR 0,72; 95 % CI 0,64–0,82; $p < 0,0001$). In einer Nachbeobachtung (2024) blieb dieser positive Effekt auch noch mindestens zwölf Monate nach Beendigung der Studie bestehen. Dieser Effekt wird ebenfalls in einer Subgruppenanalyse für Patienten mit IgA-Nephropathie (19) deutlich: Der primäre Endpunkt trat bei 51 von 413 mit Empagliflozin behandelten und bei 67 von 404 mit Placebo behandelten Patienten auf (HR 0,67; 95 % CI 0,46–0,97).

Im **Dapagliflozin** and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease-Trial (DAPA-CKD (20)) wurden 4304 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (GFR 25–75 ml/min, Albumin/Kreatinin-Ratio 0,2–5 g/g) mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo behandelt. Die Studie wurde wegen Vorteilen für die Dapagliflozin-Gruppe vorzeitig beendet. Primärer zusammengesetzter Endpunkt war eine anhaltende Verschlechterung der eGFR von wenigstens 50 %, terminales Nierenversagen oder Tod renaler oder kardiovaskulärer Ursache. Nach einer medianen Zeit von 2,4 Jahren trat der primäre Endpunkt bei 197 von 2152 Patienten (9,2 %) und bei 312 von 2152 (14,5 %) Patienten auf (Hazard Ratio 0,61; 95 % CI 0,51–0,72; $p < 0,001$). Zwischen chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Diabetes zeigten sich keine Unterschiede in den Effekten. In der Untergruppe der Patienten mit IgA-Nephropathie (21) ($n = 270$, davon 254 histologisch gesichert) erhielten 137 Dapagliflozin und 133 Placebo über im Median 2,1 Jahre. Der primäre Endpunkt trat bei 6 (4 %) der Patienten der Dapagliflozin-Gruppe und bei 20 (15 %) der Patienten der Placebo-Gruppe auf (HR 0,29; 95 % CI 0,12–0,73).

In beiden Studien DAPA-CKD und EMPA-Kidney waren somit über 1000 Patienten mit IgA-Nephropathie als Untergruppe eingebunden.

Auf eine Studie mit MMF (22) wird hier nicht weiter eingegangen, da sie nur mit chinesischen Patienten durchgeführt wurde und der Verlauf der IgAN auch starke ethnische Abhängigkeiten aufweist. Nach KDIGO-Leitlinien (8) wird das Medikament außerhalb dieser Bevölkerungsgruppe daher nicht empfohlen.

Untersucht werden weiterhin Therapien, die das Komplementsystem beeinflussen. In einer Phase-2-Studie wurde Iptacopan als Inhibitor der alternativen Komplementaktivierung untersucht (23, 24) Eine Phase-3-Studie mit diesem Medikament läuft (APPLAUSE-IgAN; NCT04578834).

B-Zell-Therapien werden zurzeit ebenfalls untersucht. Eine Übersicht der gegenwärtig laufenden Studien, die gegen die Komplementaktivierung und B-Zellen gerichtet sind, findet sich bei (2).

18 Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

19 Herrington WG, Staplin N, Agrawal N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ et al. Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2025; 392(8):777–87. doi: 10.1056/NEJMoa2409183.

20 Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(15):1436–46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

21 Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney International* 2021; 100(1):215–24. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.033.

22 Hou FF, Di Xie, Wang J, Xu X, Yang X, Ai J et al. Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(2):e2254054. doi: 10.1001/jamanetwopen.2022.54054.

23 Zhang H, Rizk DV, Perkovic V, Maes B, Kashihara N, Rovin B et al. Results of a randomized double-blind placebo-controlled Phase 2 study propose iptacopan as an alternative complement pathway inhibitor for IgA nephropathy. *Kidney International* 2024; 105(1):189–99. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.027.

24 Perkovic V, Barratt J, Rovin B, Kashihara N, Maes B, Zhang H et al. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2025; 392(6):531–43. doi: 10.1056/NEJMoa2410316.

Tabelle 1: Therapien mit nachgewiesenem Effekt auf die IgA-Nephropathie (nach (2))

Name	Mechanismus	Studie	Kohorte	Primärer Endpunkt	Ergebnis
Empagliflozin	SGLT-2-Inhibitor	EMPA-Kidney; doppelblind, randomisiert, kontrolliert (RCT), Phase 3	N = 6609, davon 817 IgA-Nephropathie, proteinurisch, chronische Niereninsuffizienz, multinational	zusammengesetzter Endpunkt aus Progression der Nierenerkrankung (Nierenversagen, anhaltende eGFR < 10 ml/min, anhaltender Verlust von > 40 % eGFR von Ausgangs-eGFR oder Tod renaler Ursache) oder Tod kardiovaskulärer Ursache	frühzeitig beendet wegen Reduktion des zusammengesetzten Endpunkts; Posthoc-Analyse bestätigte die Vorteile in der IgA-Gruppe
Dapagliflozin	SGLT-2-Inhibitor	DAPA-CKD; doppelblind, randomisiert, kontrolliert (RCT), Phase 3	N = 4304, davon 270 IgA-Nephropathie, proteinurisch, chronische Niereninsuffizienz, multinational	zusammengesetzter Endpunkt von anhaltendem Verlust der eGFR > 50 %, Nierenversagen oder Tod renaler oder kardiovaskulärer Ursache	vorzeitig beendet wegen Reduktion des zusammengesetzten Endpunktes; Posthoc-Analyse bestätigte die Vorteile in der IgA-Gruppe
Mycophenolatmofetil (MMF)	Inosin-5'-Monophosphat-dehydrogenase-Inhibitor	MAIN; offen nicht verblindet, randomisiert, kontrolliert (RCT)	N = 170, proteinurische IgA-Nephropathie, Single Center (China)	zusammengesetzter Endpunkt Verdoppelung des Serumkreatinins, Nierenversagen (Dialyse, Transplantation oder Nierenversagen ohne Dialysetherapie) oder Tod renaler oder kardiovaskulärer Ursache oder Progression der chronischen Niereninsuffizienz	Verminderung des zusammengesetzten Endpunkts gegenüber supportiver Therapie
Mikroverkapseltes Budesonid	Kortikosteroid freigesetzt im terminalen Ileum	NefigArd; doppelblind, randomisiert, kontrolliert (RCT), Phase 3	N = 364; proteinurische IgA-Nephropathie, multinational	24-Stunden-Urin-Protein/Kreatinin-Ratio über 9 Monate, Durchschnitt der eGFR über 2 Jahre	mikroverkapseltes Budesonid, verminderte Proteinurie und stabilere eGFR gegenüber supportiver Therapie
Sparsentan	dualer Angiotensin-II- und Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist	PROTECT; doppelblind, randomisiert, kontrolliert (RCT), Phase 3	N = 404; proteinurische IgA-Nephropathie, multinational	Änderung der Proteinurie zwischen den Behandlungsgruppen nach 36 Wochen	Sparsentan reduzierte die Proteinurie gegenüber Irbesartan

Fazit

Neue pathophysiologische Erkenntnisse der IgA-Nephropathie werden in neue Therapien umgesetzt. Gegenüber früherer Ansicht besteht auch bei Proteinurie < 1 g/24 h ein deutliches Risiko terminal niereninsuffizient zu werden. Kann mit supportiver Therapie die Proteinurie nicht unter 1 g/24 h gesenkt werden und liegt die eGFR > 30 ml/min, können Sparsentan (nicht in Kombination, sondern statt RAS-Blockade) und/oder Nefecon indiziert sein. Dies würde allerdings mit erheblichen Kosten einhergehen. Beim magensaftresistenten Budesonid in der Indikation IgAN liegen die monatlichen Kosten der Arzneimitteltherapie im Vergleich zu dem in anderer Indikation zugelassenen magensaftresistenten Budesonid mehr als 30-mal so hoch.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Michael Zieschang

Nichtdiabetische Patienten und SGLT-2-Inhibitor-assoziierte Ketoazidose

Hintergrund und klinischer Kontext: Klinische Charakteristika der SGLT-2-Inhibitor-assoziierten Ketoazidose bei Nichtdiabetikern – Ergebnisse aus Fallberichten und Pharmakovigilanz-Studien

Sodium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren) reduzieren den Blutzuckerspiegel durch Hemmung der renalen Glukose-Reabsorption im proximalen Tubulus. Ursprünglich für die Behandlung des Diabetes mellitus entwickelt, werden die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin und Dapagliflozin inzwischen auch für die Behandlung von Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz empfohlen, unabhängig davon, ob es sich um Diabetiker oder Nichtdiabetiker handelt (1-3).

Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren umfassen unter anderem urogenitale Infektionen, Hypovolämie und Ketoazidose (4). Die SGLT-2-Inhibitor-assoziierte Ketoazidose (SIKA) tritt nicht nur in Form einer hyperglykämischen, sondern auch einer euglykämischen/hypoglykämischen Ketoazidose mit oder ohne Ketonurie auf, gekennzeichnet durch einen Blutzucker < 250 mg/dl, β -Hydroxybutyrat > 3 mmol/l, Bikarbonat < 18 mmol/l, pH < 7,3 und einer Anionenlücke > 10 mmol/l (5, 6).

Die Pathogenese von SIKA wird durch Glukosurie und osmotische Diurese erklärt, die zu einem Kohlehydratmangel, einem konsekutiven Anstieg der Glukagon-Insulin-Ratio und verstärkter Ketogenese führt (5, 7). Zusätzlich erhöhen die SGLT-2-Inhibitoren die Reabsorption von Ketonkörpern, indem sie im proximalen Tubulus die Natriumreabsorption vermindern, was zu einer erhöhten Natriumkonzentration im distalen Tubulus und einem daraus resultierenden elektrochemischen Gradienten führt, der die Reabsorption von Acetoacetat and β -Hydroxybutyrat fördert (8). Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, können deswegen eine Ketoazidose ohne Ketonurie entwickeln.

Patienten mit euglykämischer oder hypoglykämischer SIKA präsentieren sich typischerweise mit Übelkeit, Erbrechen, allgemeinem Unwohlsein und Müdigkeit (9). Erschwert wird die Diagnose der SIKA durch eine nicht immer nachweisbare Ketonurie und das Fehlen von hohen Blutzuckerwerten (5). Die Therapie von SIKA umfasst die Beendigung der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren sowie die intravenöse Zufuhr von Flüssigkeit, Insulin und – zumeist – Glukose. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zur Normalisierung von pH-Wert, Anionenlücke und Ketonkörpern im Serum (5).

SGLT-2-Inhibitoren werden weltweit zunehmend auch für die Behandlung nichtdiabetischer Patienten zugelassen und verordnet.

Trotz dieser Entwicklung liegen bislang nur begrenzte Daten zur Inzidenz und Charakteristik der SGLT-2-Inhibitor-assoziierten Ketoazidose (SIKA) bei Nichtdiabetikern vor. Zudem bestehen in der Fachwelt unterschiedliche Einschätzungen hinsichtlich des tatsächlichen Risikos für diese Patientengruppe (10-13).

Ziel dieses Artikels ist es daher, einen Überblick über das Auftreten und die Relevanz von SIKA bei nichtdiabetischen Patienten zu geben und die aktuelle Evidenzlage kritisch zu beleuchten.

Stöllberger, C.

Wilfing, R.

Finsterer, J.

Schneider, B.

Literatur

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023; 44(37):3627–39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Mark PB, Sarafidis P, Ekart R et al. SGLT2i for evidence-based cardiorenal protection in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a comprehensive review by EURECA-m and ERBP working groups of ERA. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38(11):2444–55. doi: 10.1093/ndt/gfad112.
- Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:2133–45. doi: 10.1210/clinem/dgab274.
- Koceva A, Kravos Tramsk NA. From Sweet to Sour: SGLT-2-Inhibitor-Induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *J Pers Med* 2024; 14(7):665. doi: 10.3390/jpm14070665.
- Long B, Lentz S, Koefman A et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med* 2021; 44:157–60. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.015.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2016; 65(5):1190–5. doi: 10.2337/db15-1356.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8):2849–52. doi: 10.1210/jc.2015-1884.
- Baek HS, Jeong C, Yang Y et al. Diabetic Ketoacidosis as an Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Real World Insights. *Diabetes Metab J* 2024; 48(6):1169–75. doi: 10.4093/dmj.2024.0036.

Methoden

Für eine Suche in den Literatur-Datenbanken PubMed and EMBASE im Juni 2025 wurden die folgenden Begriffe verwendet: „SGLT2“ ODER „SGLT2 inhibitors“ ODER „SGLT2i“ ODER „dapagliflozin“ ODER „empagliflozin“ UND „ketoacidosis“ UND „non-diabetic“ ODER „nondiabetic“ ODER „without diabetes“. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Metaanalysen von RCT, prospektive und retrospektive Kohortenstudien, Fallserien und Fallberichte sowie Pharmakovigilanz-Studien wurden berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Literatur der ausgewählten Artikel nach weiteren Hinweisen durchsucht.

Ergebnisse

Art und Herkunftsland der Artikel

Wir fanden Fallberichte, Abstracts und RCT, beginnend im Jahr 2021, über SIKA bei Nichtdiabetikern aus Japan (n = 3), Australien (n = 3), USA (n = 3), Frankreich (n = 2) und Italien (n = 1). In einer Studie war das Herkunftsland unbekannt (n = 1) (Tabelle 1) (14-24). Zwei Pharmakovigilanz-Studien, eine aus Europa und eine aus Japan, verglichen Nebenwirkungen von Dapagliflozin oder Empagliflozin zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern (25, 26).

Fallberichte (Tabelle 1)

Zwölf Patienten (weiblich n = 5, männlich n = 7, Alter 26 bis 83 Jahre) erhielten entweder Dapagliflozin (n = 8) oder Empagliflozin (n = 4) wegen einer Herzinsuffizienz. Ein weiterer Patient (Geschlecht und Alter unbekannt) erhielt Empagliflozin wegen chronischer Niereninsuffizienz (24).

Bei den meisten der 13 Patienten lagen kardiale und extrakardiale Komorbiditäten vor, bei keinem ein Diabetes mellitus. Die Komedikation wurde für acht von 13 Patienten berichtet, drei von ihnen erhielten Glukokortikoide (14, 18).

Aufgetreten ist die SIKA ein bis 24 Wochen nach Beginn der SGLT-2-Inhibitor-Therapie. Die Symptome der SIKA, berichtet für 7 von 13 Patienten, umfassten Krankheitsgefühl (n = 4), Übelkeit (n = 3), Erbrechen (n = 3), Verwirrtheit (n = 2), Dysarthrie (n = 1) und Dyspepsie (n = 1) (16-18, 20, 21, 23).

Eine reduzierte Nahrungsaufnahme oder Nahrungskarenz infolge verschiedener Ursachen waren die häufigsten SIKA-auslösenden Faktoren für sieben Patienten. In fünf weiteren Fällen ist eine SIKA postoperativ oder postinterventionell aufgetreten, in einem Fall wird kein auslösender Faktor berichtet.

Bei zehn von 13 Patienten wurden Blutzuckerwerte angegeben; bei vier von ihnen lagen diese bei ≤ 70 mg/dl. In sieben Fällen erfolgte eine Untersuchung des Urins auf Ketonkörper, wobei diese bei zwei Patienten negativ ausfiel (14, 17).

Alle Patienten erholten sich nach intravenöser Gabe von Flüssigkeit, Insulin und Glukose. Die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren wurde bei zwölf Patienten beendet. Bei einem Patienten trat vier Wochen nach Wiederaufnahme der Empagliflozin-Therapie erneut eine SIKA auf, nachdem der Patient gefastet hatte (21).

- 10 Goldenberg RM. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Increase Risk of Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 2 Diabetes: Should We Be Concerned in People Without Diabetes? *Can J Diabetes* 2022; 46(2):109. doi: 10.1016/j.cjcd.2021.10.001.
- 11 Milder TY, Greenfield JR, Milder DA. Peri-procedural ketoacidosis risk with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in people without diabetes. *Anaesthesia* 2023; 78(11):1418–9. doi: 10.1111/anae.16068.
- 12 Raven LM, Muir CA, Greenfield JR. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor-induced ketoacidosis is unlikely in patients without diabetes. *Med J Aust* 2023; 219(7):293–4. doi: 10.5694/mja2.52067.
- 13 Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400(10365):1788–801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
- 14 Cha BM, Davoudi R, DiVita MC et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor-Associated Euglycemic Diabetic Ketoacidosis After Orthotopic Heart Transplant in a Prediabetic Patient: A Case Report. *Transplant Proc* 2021; 53(8):2636–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.08.017.
- 15 Seki H, Watanabe H, Yorozu T. Postoperative Ketoacidosis With Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient Taking Dapagliflozin for Heart Failure: A Case Report. *A A Pract* 2022; 16(3):e01570. doi: 10.1213/XAA.0000000000001570.
- 16 Iesaka H, Nomoto H, Atsumi T. Alcoholic Ketoacidosis Manifesting With Hypoglycemia Exacerbated by an SGLT2 Inhibitor in a Nondiabetic Patient. *Mayo Clin Proc* 2023; 98(6):947–8. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.04.003.
- 17 Hayes AG, Raven LM, Viardot A et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Ketoacidosis in a Patient Without Diabetes. *Diabetes Care* 2024; 47(1):e4–e5. doi: 10.2337/dc23-1903.
- 18 Umapathysivam MM GJ, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care* 2024; 1;47(1):140–3. doi: 10.2337/dc23-1163.
- 19 Ruste M, Schweizer R, Groisne L et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in non-diabetic patients: is there a perioperative risk of euglycaemic ketoacidosis. *Br J Anaesth* 2024; 132(2):435–6. doi: 10.1016/j.bja.2023.11.015.
- 20 Miyazaki M, Nakano M, Takahashi H et al. Euglycemic Ketoacidosis in a Patient without Diabetes Taking Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Heart Failure. *Am J Case Rep* 2024; 25:e943945. doi: 10.12659/AJCR.943945.

Tabelle 1: Fallberichte von SGLT-2-Inhibitor-assoziiierter Ketoazidose bei nichtdiabetischen Patienten (chronologisch geordnet nach dem Jahr der Publikation)

Autor Jahr	Alter/ Geschlecht	SGLT-2-Inhibitor, seit	HbA _{1c} [%]	Ketoazidose diagnostiziert durch	Komorbiditäten	Auslösende Faktoren	Komedikation
Cha et al. 2021 (14)	55/m	Dap, 2 Wochen	6,0	pH: 7,26 Bikarbonat: 16 mmol/l Anionenlücke: 28 mmol/l pCO ₂ : 41 mmHg Glukose: 173 mg/dl β-Hydroxybutyrat: ≤ 3 mg/dl* Urinketon: negativ	HFrEF, nichtischämische Kardiomyopathie, Vhf, <i>Trypanosoma cruzi</i> -Infektion	Nahrungskarenz vor Herztransplantation, Operationsstress, intravenöse Steroide	Ceftriaxon, Vancomycin, Methylprednisolon, Mycophenolat, Mofetil, Tacrolimus, Epinephrin, Milrinone
Seki et al. 2022 (15)	83/w	Dap, 7 Wochen	5,4	pH: 7,27 Bikarbonat: 16 mmol/l Anionenlücke: 14 mmol/l pCO ₂ : 36,3 mmHg Glukose: 52 mg/dl β-Hydroxybutyrat: NB Urinketon: 4+	HFrEF, MKE, SM, Vhf, AS, KHK, CKD, zerebraler Insult, rheumatoide Arthritis, idiopathische Pneumonitis	Diarrhoe, 24 Stunden Nahrungskarenz vor TAVR, interventioneller Stress	Warfarin, Acetylsalicylsäure, Candesartan, Propafenon, Spironolacton
Iesaka et al. 2023 (16)	35/m	Dap, 12 Wochen	NB	pH: 7,2 Bikarbonat: 14 mmol/l Anionenlücke: 24 mmol/l pCO ₂ : 38,4 mmHg Glukose: 56 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 80 mg/dl Urinketon: 4+	HFrEF, Alkoholabhängigkeit	Nahrungskarenz, Unterernährung, reichlich alkoholische Getränke, Erbrechen	NB
EMPA-KIDNEY, 2023 (24)	n=1/NB	Emp, NB	NB	NB	CKD	fehlende Nahrungsaufnahme wegen schwerer Krankheit	NB
Sun et al. 2023 (22)	37/m	Dap, NB	NB	Anionenlücke, metabolische Azidose mit normalem Laktat und Glukose, erhöhtes β-Hydroxybutyrat	HFrEF, Duchenne-Muskeldystrophie, respiratorische Insuffizienz	Nahrungskarenz vor laparoskopischer Cholezystektomie, Operationsstress	NB
Hayes et al. 2024 (17)	78/w	Emp, 3 Wochen	4,5	pH: 7,19 Bikarbonat: 10 mmol/l Anionenlücke: NB pCO ₂ : 30 mmHg Glukose: 41 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 42 mg/dl Urinketon: negativ	HFrEF	Erbrechen, Infekt	Bisoprolol, Sacubitril/Valsartan
Umapathysivam et al. 2024 (18)	28/m	Dap, 20 Wochen	5,2	pH: 7,14 Bikarbonat: 9 mmol/l Anionenlücke: 25 mmol/l pCO ₂ : NB Glukose: 70 mg/dl β-Hydroxybutyrat: NB Urinketon: NB	HFrEF, Duchenne-Muskeldystrophie	Gastritis, Erbrechen, reduzierte Nahrungsaufnahme	Bisoprolol, Sacubitril/Valsartan, Spironolacton, Prednisolon

Tabelle 1 (Fortsetzung): Fallberichte von SGLT-2-Inhibitor-assoziiierter Ketoazidose bei nichtdiabetischen Patienten (chronologisch geordnet nach dem Jahr der Publikation)

Autor Jahr	Alter/ Geschlecht	SGLT-2-Inhibitor, seit	HbA _{1c} [%]	Ketoazidose diagnostiziert durch	Komorbiditäten	Auslösende Faktoren	Komedikation
Umapathysivam et al. 2024 (18)	62/w	Emp, 6 Wochen	6,2	pH: 6,99 Bikarbonat: 6 mmol/l Anionenlücke: 29 mmol/l pCO ₂ : 26 mm Hg Glukose: 77 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 17 mg/dl Urinketon: NB	HFrEF, systemischer Lupus erythematosus, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung	Diarrhöe, reduzierte Nahrungsaufnahme	Nebivolol, Sacubitril/Valsartan, Rosuvastatin, Hydroxychloroquin, Prednisolon
Ruste et al. 2024 (19)	74/w	Dap, 1 Woche	6,1	pH: 7,45 Bikarbonat: 12 mmol/l Anionenlücke: NB pCO ₂ : 18 mm Hg Glukose: 118 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 47 mg/dl Urinketon: NB	HFrEF	Nahrungskarenz vor Ablation einer ventrikulären Tachykardie, postinterventionell geringe Nahrungsaufnahme	NB
Ruste et al. 2024 (19)	64/m	Dap, einige Wochen	5,1	pH: 7,37 Bikarbonat: 15 mmol/l Anionenlücke: 14 mmol/l pCO ₂ : 29 mm Hg Glukose: 124 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 19 mg/dl Urinketon: NB	HFrEF, KHK	Nahrungskarenz vor Ablation einer ventrikulären Tachykardie	NB
Miyazaki et al. 2024 (20)	83/w	Dap, 24 Wochen	5,9	pH: 7,33 Bikarbonat: 14 mmol/l Anionenlücke: 21 mmol/l pCO ₂ : 28 mmHg Glukose: 124 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 54 mg/dl Urinketon: 4+	HFrEF	geringe Nahrungsaufnahme, Anorexie nach Knochenfrakturen	Diuretika, „andere kardiale Medikamente“
Trapanese et al. 2024 (21)	26/m	Emp, 2 Wochen	5,6	pH: 7,3 Bikarbonat: 19 mmol/l Anionenlücke: 19 mmol/l pCO ₂ : 33 mmHg Glukose: 98 mg/dl β-Hydroxybutyrat: 33 mg/dl Urinketon: 40 mg/dl	HFrEF, KHK, Leberfibrose, Morbus Kawasaki, Obesitas (BMI 59)	geringe Nahrungsaufnahme infolge Dyspepsie	Bisoprolol, Sacubitril/Valsartan, Eplerenon
Bejjani et al. 2024 (23)	52/m	Emp, NB	NB	Ketonurie	HFrEF, nichtischämische Kardiomyopathie	NB	Diuretika, weitere Medikation NB

[†] abgenommen > 10 Stunden nach Beginn einer Insulininfusion

AS = Aortenklappenstenose

BMI = Body-Mass-Index

CKD = chronische Nierenerkrankung

Dap = Dapagliflozin

Emp = Empagliflozin

HFrEF = Herzinsuffizienz infolge reduzierter Auswurfraction

KHK = koronare Herzerkrankung

MKE = Mitralklappenersatz

m = männlich

NB = nicht berichtet

SGLT-2-Inhibitor = Sodium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor

SM = Schrittmacher

TAVR = Transkatheter-Aortenklappenersatz

Vhf = Vorhofflimmern

w = weiblich

Pharmakovigilanz-Studien

Eine Studie verwendete Daten von „EudraVigilance“, einer Datenbank der European Medicines Agency. Die dort gemeldeten Fälle im Zusammenhang mit Empagliflozin und Dapagliflozin wurden im Hinblick auf Vorhandensein von Diabetes und/oder Herzinsuffizienz von Januar 2021 bis Dezember 2023 untersucht (25). In dieser Datenbank wurde über eine SIKA bei 102 Nichtdiabetikern berichtet, die entweder Empagliflozin oder Dapagliflozin wegen Herzinsuffizienz erhalten hatten (25).

Eine weitere Pharmakovigilanz-Datenbank aus Japan berichtet über eine SIKA bei 17 Nichtdiabetikern, die entweder Empagliflozin oder Dapagliflozin wegen Herzinsuffizienz erhalten hatten (26).

Diskussion

Fallberichte und Pharmakovigilanz-Studien zeigen, dass eine SIKA auch bei Nichtdiabetikern auftreten kann, entgegen den Erwartungen mancher Autoren (10). Derzeit sind in der Literatur 132 Fälle von SIKA bei Nichtdiabetikern beschrieben, die Häufigkeit einer SIKA unter Nichtdiabetikern ist allerdings unklar. Eine Metaanalyse von 13 RCT fand lediglich einen Fall von SIKA bei Nichtdiabetikern, die SGLT-2-Inhibitoren während 30.000 Patientenjahren erhielten (13, 24). Diese Daten lassen vermuten, dass die Inzidenz der SIKA bei Nichtdiabetikern niedrig sein dürfte.

Höchstwahrscheinlich ist die SIKA bei Nichtdiabetikern unterdiagnostiziert, denn sie kann sich als euglykämische Ketoazidose manifestieren, die schwieriger zu diagnostizieren ist als die diabetische Ketoazidose (5, 6). Wenn eine Ketoazidose in Erwägung gezogen wird, verlässt man sich eher auf den Nachweis von Keton im Harn als auf die Bestimmung von Ketonkörpern im Serum wie β -Hydroxybutyrat. Die SGLT-2-Inhibitor-bedingte Verminderung der Ausscheidung von Ketonkörpern im Harn kann daher die Diagnose und Therapie einer SIKA erschweren (8). Auch in den Fallberichten hatten zwei Patienten mit einer SIKA Harnbefunde, die negativ für Ketonkörper waren (Tabelle 1) (14, 17).

Die Zulassung für nichtdiabetische Patienten erfolgte erst seit 2020 für Dapagliflozin und 2021 für Empagliflozin. Deswegen sind im klinischen Alltag die Erfahrungen mit SGLT-2-Inhibitoren und das Bewusstsein über ihre Nebenwirkungen noch limitiert (11).

Die Erkennung von SIKA bei Nichtdiabetikern wird zusätzlich durch die Terminologie erschwert. Der Begriff „diabetische Ketoazidose“, wie er in Studien verwendet wurde, um eine Nebenwirkung von SGLT-2-Inhibitoren zu beschreiben und wie er in der Produktinformation aufgeführt ist, legt nahe, dass diese Nebenwirkung nur bei Patienten mit Diabetes mellitus vorkommt. Eine geeignete und konsistente Terminologie, die diesen Irrtum vermeidet, würde die Forschung erleichtern, das Bewusstsein für diese Nebenwirkung stärken und die Pharmakovigilanz begünstigen (27).

Die Patienten litten unter verschiedenen Komorbiditäten, was unter herzinsuffizienten Patienten häufig der Fall ist (1, 2). Derzeit ist unbekannt, ob und welche Komorbiditäten bei Nichtdiabetikern Risikofaktoren für eine SIKA darstellen. Auffällig ist, dass zwei der 13 Patienten unter einer Duchenne-Muskeldystrophie litten (28). Es gibt Hinweise, dass Patienten mit einer Duchenne-Muskeldystrophie häufiger zu Ketoazidosen neigen als Patienten ohne diese Muskelerkrankung (29).

- 21 Trapanese V, Maruca F, Natale MR et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor-associated non-diabetic ketoacidosis: a case report. *Ital J Med [Internet]* 2024; 18(2). doi: 10.4081/ijtm.2024.1716. Verfügbar unter: <https://www.italjmed.org/ijm/article/view/1716>.
- 22 Sun H, Paul J, Miller L. [228] Postoperative euglycemic ketoacidosis in the setting of SGLT-2 inhibitor use for heart failure. *Crit Care Med* 2023; 51(1):98.
- 23 Bejjani A, Barnes A, Skowronski J et al. Pulmonary artery monitoring device detects empagliflozin-induced ketoacidosis in a non-diabetic patient. *JACC* 2024;83(13_Supplement): 2800.
- 24 EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Agrawal N et al. Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2025; 392(8):777–87. doi: 10.1056/NEJMoa2409183.
- 25 Mascolo A, Zinzi A, Gaio M, et al. Safety of dapagliflozin and empagliflozin in cases with diabetes mellitus or/and heart failure: a retrospective pharmacovigilance study conducted on the eudravigilance database. *Pharmacol Rep.* 2025; 77(1):274–86. doi: 10.1007/s43440-024-00668-4.
- 26 Sakamoto T, Miyamoto H, Hashizume J et al. Differences in the Adverse Event Profiles of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors used in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure: An Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Clin Drug Investig* 2024; 44(10):761–71. doi: 10.1007/s40261-024-01394-8.
- 27 Milder TY, Milder DA, Greenfield JR et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor-Associated "Ketoacidosis" Versus "Diabetic Ketoacidosis": The Importance of Accurate Terminology. *Drug Saf* 2023; 46(12):1303–5. doi: 10.1007/s40264-023-01358-5.
- 28 Landfeldt E, Alemán A, Abner S, et al. Predictors of cardiac disease in duchenne muscular dystrophy: a systematic review and evidence grading. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19(1):359. doi: 10.1186/s13023-024-03372-x.
- 29 Doris TE, Bowron A, Armstrong A, et al. Ketoacidosis in Duchenne muscular dystrophy: A report on 4 cases. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(8):665–70. doi: 10.1016/j.nmd.2018.06.003.

Alle Patienten, die in den Fallberichten präsentiert wurden, hatten eine Komedikation. Medikamente, die den Kohlehydratmetabolismus beeinflussen (z. B. Glukokortikoide, Thiazide, Sympathomimetika wie Dobutamin und Terbutalin, sowie antipsychotische oder antineoplastische Medikamente) können die Entstehung einer Ketoazidose begünstigen (30, 31). Drei Patienten standen unter einer Medikation mit Glukokortikoiden (14, 18). Die Rolle von Glukokortikoiden in der Entwicklung von SIKA wird derzeit diskutiert und – hoffentlich – weiter erforscht (32, 33).

SIKA-auslösende Ereignisse bei Diabetikern umfassen Infektionen, körperliche Belastungen, Stress durch Operationen, verminderte Nahrungsaufnahme, prolongiertes Fasten, Anorexie, heftiges Erbrechen, Dehydrierung, Gastroparese, Versagen einer Insulinpumpe, akute Pankreatitis, chirurgische Eingriffe – insbesondere bariatrische Chirurgie –, Alkoholismus, ketogene Diät, Glykogenspeichererkrankungen, chronische Lebererkrankungen, neu diagnostizierten Diabetes mellitus und Schwangerschaft (5, 9). Die auslösenden Faktoren bei Nichtdiabetikern dürften ähnlich sein, ebenso wie die Symptome (9).

Zur Vermeidung von SIKA bei Diabetikern werden Maßnahmen empfohlen wie „sick day rules“, ein Pausieren von SGLT-2-Inhibitoren drei Tage präoperativ, eine Vermeidung von Dehydrierung sowie ein postoperatives Monitoring von Blutzucker und Ketonkörpern im Serum (6, 11, 34). Basierend auf dem gegenwärtigen Wissen sollten diese Maßnahmen auch bei Nichtdiabetikern mit SGLT-2-Inhibitor-Therapie angewandt werden. Jeder Patient, dem ein SGLT-2-Inhibitor verordnet wird, sollte instruiert werden, dieses Medikament zu pausieren, wenn die Nahrungsaufnahme eingeschränkt ist, unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus (26). Die Sinnhaftigkeit dieser Strategie zur Prävention von SIKA wurde allerdings noch nie in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht, weder bei Diabetikern noch bei Nichtdiabetikern (35).

Angesichts der zunehmenden Verschreibungshäufigkeit von SGLT-2-Inhibitoren gibt es einen großen und dringenden Bedarf an Studien, um Risikofaktoren zu identifizieren und Präventionsstrategien gegen eine SIKA, sowohl für Diabetiker als auch für Nichtdiabetiker, zu entwickeln.

Zusammenfassung

Eine SGLT-2-Inhibitor-assoziierte Ketoazidose (SIKA) kann auch in euglykämischer Form und ohne Ketonurie auftreten. Empagliflozin und Dapagliflozin, häufig verordnete SGLT-2-Inhibitoren, werden inzwischen auch für die Therapie nichtdiabetischer Patienten mit Herzinsuffizienz oder chronischer Niereninsuffizienz empfohlen. Ob SIKA auch bei Nichtdiabetikern auftritt, wird kontrovers beurteilt. Ziel der Studie war es, einen Überblick über die Literatur zu SIKA bei Nichtdiabetikern zu geben. In medizinischen Datenbanken wurde nach randomisierten Studien, Kohortenstudien, Fallserien, Fallberichten und Pharmakovigilanz-Studien gesucht.

Es fanden sich Fallberichte über SIKA von zwölf Herzinsuffizienzpatienten, die Dapagliflozin (n = 8) oder Empagliflozin (n = 4) erhielten und einem Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, der Empagliflozin erhielt. Die SIKA trat eine bis 24 Wochen nach Beginn einer Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren auf. Die Patienten klagten über allgemeines Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Dysarthrie und Dyspepsie. Auslösende Faktoren waren mangelnde Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr oder perioperativer/postin-

- 30 Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* 2016; 65(4):507–21. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.007.
- 31 Chen J, Hou X, Yang Y et al. Immune checkpoint inhibitors-induced diabetes mellitus (review). *Endocrine* 2024; 86(2):451–8. doi: 10.1007/s12020-024-03942-w.
- 32 Nakasone Y, Yamashita K, Aizawa T. Comment on Umaphysivam et al. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care* 2024; 47:140-143. *Diabetes Care* 2024; 47(4):e34. doi: 10.2337/dc23-2473.
- 33 Foussard N, Larroumet A, Barbet-Massin MA, et al. Comment on Umaphysivam et al. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care* 2024; 47:140-143. *Diabetes Care* 2024;47(4):e35. doi: 10.2337/dc24-0094.
- 34 Stewart PA, Nestor CC, Clancy C et al. The peri-operative implications of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a narrative review. *Anaesthesia* 2025; 80(1):85–94. doi: 10.1111/anae.16461.
- 35 Khunti K, Aroda VR, Bhatt DL et al. Re-examining the widespread policy of stopping sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors during acute illness: A perspective based on the updated evidence. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(11): 2071–80. doi: 10.1111/dom.14805.

terventioneller Stress. Zwei von sieben Patienten, deren Harn untersucht wurde, zeigten keine Ketonurie. Pharmakovigilanz-Studien, eine aus Europa and eine aus Japan, berichteten über eine SIKa bei 119 nichtdiabetischen Herzinsuffizienzpatienten, die mit Dapagliflozin oder Empagliflozin behandelt wurden.

Eine SIKa sollte als Differenzialdiagnose auch bei nichtdiabetischen Patienten und fehlender Ketonurie in Erwägung gezogen werden. Präventivmaßnahmen, wie sie für diabetische Patienten entwickelt wurden – „sick day rules“, Pausieren von SGLT-2-Inhibitoren drei Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen und postoperatives/postinterventionelles Beobachten von Glukose und Ketonkörpern im Serum sollten auch bei Nichtdiabetikern Anwendung finden.

Interessenkonflikte

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

Prof. Dr. Claudia Stöllberger

Dr. Raphael Wilfing

Dr. med. Dr. phil. Josef Finsterer

Dr. med. Birke Schneider

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen und Kindern ab acht Jahren

Evidenzbasierte Behandlung und klinische Praxis: Stand der Versorgung in Deutschland bei Diabetes mellitus Typ 1

Der Diabetes mellitus Typ 1 wird, unabhängig vom Alter, grundsätzlich mit Insulin behandelt. Fast immer mit einer intensivierten Insulintherapie (ICT) oder einer Insulinpumpentherapie (CSII).

Der Typ-1-Diabetes ist Folge einer autoimmunen Destruktion der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas durch diabetesassoziierte Antikörper. Wird die Diagnose eines Typ-1-Diabetes gestellt, ist die einzige dauerhafte Therapiemöglichkeit die subkutane Insulin-substitutionstherapie. Der Behandlungsstandard bei Erwachsenen, aber auch bei Kindern und Jugendlichen besteht in einer intensivierten Insulintherapie („intensified conventional therapy“, ICT) mit einem Basal- oder Verzögerungsinsulin und einem kurzwirksamen Insulin (Kurzzeitinsulin) zur Behandlung des postprandialen Blutzuckeranstiegs und zur Korrektur erhöhter Glukosewerte (1-3). Dazu werden Humaninsuline oder Insulinanaloga verwendet. Alternativ ist die Behandlung mit einer Insulinpumpe angezeigt („continuous subcutaneous insulin infusion“, CSII).

Grundprinzip ist die Imitation der physiologischen Insulinsekretion mit niedrigen Basalraten und präprandialen Insulingaben, um die Spitzenwerte nach Nahrungsaufnahme abzufangen. Für den basalen Bedarf werden Verzögerungsinsuline, früher meist NPH-Insuline, und für die Gabe vor dem Essen Normalinsuline oder heute auch ultraschnell- und schnellwirksame Insulinanaloga eingesetzt.

Seit fast 30 Jahren werden in Deutschland neben den Normalinsulinen (Kurzzeitinsulinen) auch schnellwirkende Insulinanaloga eingesetzt, deren Anteil an den verordneten Kurzzeitinsulinen seither stetig gestiegen ist. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ging der Anteil des Normalinsulins bis zum Jahr 2021 auf 4 % zurück. Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes zeigte sich ein früherer und steilerer Anstieg schnellwirksamer Analoga, 10 % der Patienten verwendeten ultraschnelle Analoga im Jahr 2021 (6 % in der Pädiatrie) (1, 4).

Beispiele der zugelassenen Wirkstoffe und Präparate

Kurzzeitinsuline

Humaninsulin (**Huminsulin**) (5) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Für Kinder und Jugendliche liegen keine Daten vor.

Humaninsulin (**Actrapid**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus. Actrapid kann bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (6). Der individuelle Insulinbedarf liegt in der Regel zwischen 0,3 und 1,0 IE/kg/Tag. Eine Anpassung der Dosierung kann bei erhöhter körperlicher Aktivität, einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während einer Begleiterkrankung des Patienten notwendig sein.

Insulin lispro (**Humalog**) ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen (7). Insulin lispro ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Dia-

Klinge, A.

Rascher, W.

Literatur

- 1 Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057-016. Version 4. Oktober 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf.
- 2 Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int 2018; 115(9):146–56. doi: 10.3238/arztebl.2018.0146.
- 3 Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie. Therapie des Typ-1-Diabetes. AWMF-Registernummer: 057-013. Version 5.1. September 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
- 4 Eckert AJ, Bramlage P, Danne T, Näke A, Hummel M, Schwab KO et al. The Use of Insulin Preparations-an Evaluation of the DPV Registry. Dtsch Arztebl Int 2022; 119(38):249–50. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0253.
- 5 Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation „Huminsulin®“; November 2023.
- 6 Novo Nordisk A/S. Fachinformation „Actrapid®“; September 2020.
- 7 Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation „Humalog®“; August 2022.

betes mellitus. Humalog sollte subkutan injiziert werden. Als Injektionshilfe sind der KwikPen, Junior KwikPen und Tempo Pen zur subkutanen Injektion geeignet. Insulin lispro in Patronen ist nur zur subkutanen Injektion mit einem wiederverwendbaren Pen der Firma Lilly oder mit kompatiblen Pumpensystemen zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) geeignet.



© Adobe Stock | nazif

Insulin aspart (**NovoRapid**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr (8). NovoRapid kann bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von einem Jahr löslichem Humaninsulin vorgezogen werden, wenn ein schneller Wirkeintritt von Vorteil sein könnte, beispielsweise bei der zeitlichen Abstimmung von Injektionen und Mahlzeiten. Insulin aspart kann als Durchstechflasche und als NovoRapid PumpCart zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) in Pumpensystemen angewendet werden.

Für die schnellen Insulinanaloga Insulin aspart und Insulin lispro sind mittlerweile auch für das Kindes- und Jugendalter Biosimilars zugelassen. In den Erwachsenenstudien zeigten sich gegenüber den Originalinsulinen eine vergleichbare Pharmakokinetik sowie vergleichbare Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile (9, 10).

Bei neuentwickelten ultrarapiden Kurzzeitinulinen ist die Zeit bis zu den maximalen Insulinkonzentrationen geringfügig kürzer als bei den schnellen Insulinanaloga. Der Unterschied beträgt nur wenigen Minuten. Sowohl in den Kinder- und Jugendstudien als auch den Erwachsenenstudien traten bei Ultra rapid lispro im Vergleich zu Insulin lispro häufiger Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle auf (11, 12).

Ultra rapid lispro (**Lyumjev 100 Einheiten/ml Injektionslösung**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr (13). Lyumjev ist ein Mahlzeiteninsulin zur subkutanen Injektion und sollte 0 bis 2 Minuten vor Beginn der Mahlzeit angewendet werden. Es besteht auch die Möglichkeit, die Anwendung bis 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit durchzuführen.

8 Novo Nordisk A/S. Fachinformation „NovoRapid®“; September 2020.

9 Garg SK, Wernicke-Panten K, Rojas M, Pierre S, Kirchheir Y, Jedynasty K. Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 1 Diabetes Also Using Insulin Glargine-SORELLA 1 Study. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(9):516–26. doi: 10.1089/dia.2017.0117.

10 Garg SK, Wernicke-Panten K, Wardecki M, Kramer D, Delalande F, Franek E et al. Efficacy and Safety of Insulin Aspart Biosimilar SAR341402 Versus Originator Insulin Aspart in People with Diabetes Treated for 26 Weeks with Multiple Daily Injections in Combination with Insulin Glargine (GEMELLI 1). *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(2):85–95. doi: 10.1089/dia.2019.0382.

11 Wadwa RP, Laffel LM, Franco DR, Dellva MA, Knights AW, Pollom RK. Efficacy and safety of ultra-rapid lispro versus lispro in children and adolescents with type 1 diabetes: The PRONTO-Peds trial. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(1):89–97. doi: 10.1111/dom.14849.

12 Warren M, Bode B, Cho JI, Liu R, Tobian J, Hardy T et al. Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(7):1552–61. doi: 10.1111/dom.14368.

13 Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation „Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung“; November 2022.

Langwirksame Basalinsuline

An langwirksamen Insulinen wurden die NPH-Insuline stetig durch langwirksame Analoginsuline ersetzt (Glargin U100, Detemir). Seit 2015 wurden vermehrt langwirksame Insulinanaloga der sogenannten zweiten Generation (Degludec, Glargin U300) bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes eingesetzt (39 % in 2021), während in der Pädiatrie erst seit 2019 ein deutlicher Anstieg zu erkennen ist (17 % in 2021).

NPH-Insulin human (**Protaphane**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus. Das Humaninsulin mit einem allmählichen Wirkbeginn und einer langen Wirkdauer kann bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (14).

Insulin detemir (**Levemir**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr (15). Bei Kindern und Jugendlichen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Levemir individuell angepasst werden.

Insulin glargin (**Lantus Injektionslösung**) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von zwei Jahren und älter (16). Lantus enthält Insulin glargin, ein langwirksames Insulinanalogon, das einmal täglich zur gleichen Tageszeit verabreicht werden sollte.

Eine Metaanalyse von Studien mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zeigte keinen Unterschied hinsichtlich der HbA_{1c}-Werte (17). Ein Cochrane Review mit acht pädiatrischen randomisierten, kontrollierten Studien zeigte für Insulin detemir im Vergleich mit NPH-Insulin ein niedrigeres Risiko für schwere Hypoglykämien mit moderater Evidenz (18). Weder Insulin detemir noch Insulin glargin zeigten im Vergleich mit NPH-Insulin einen Vorteil in Bezug auf schwere nächtliche Hypoglykämien.

Vergleichende Studien mit neueren Basalinsulinen und NPH-Insulin fehlen. Für alle anderen untersuchten Endpunkte waren bei den Vergleichen zwischen den langwirksamen Insulinanaloga weder Vor- noch Nachteile nachweisbar. Für keinen der untersuchten Endpunkte war eine Differenz zwischen Erwachsenen und Kinder und Jugendlichen erkennbar (18).

Entscheidungskriterien und Therapieoptionen bei der Behandlung von Typ-1-Diabetes

Eine Insulintherapie ist bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes alternativlos.

Eine **Insulinpumpentherapie** („continuous subcutaneous insulin infusion“, CSII) ist vor allem bei Vorschulkindern, aber auch Schulkindern angezeigt. Bei der Pumpentherapie wird ausschließlich ein kurzwirksames Insulin für Basalbedarf (kontinuierliche Infusion) und prandialen Bedarf (Bolusapplikation) verwendet. Metanalysen und systemische Reviews zeigen, dass mit der Insulinpumpentherapie in diesen Altersgruppen im Vergleich zur ICT-Therapie eine geringe und signifikante HbA_{1c}-Verbesserung erzielt werden kann (19, 20). Offensichtlich sind die Ergebnisse einer Therapie mit einer Insulinpumpe besser, wenn sehr früh nach der Erstmanifestation mit dieser Form der Insulinsubstitutionstherapie begonnen wird (21).

Die „traditionelle“ bzw. manuelle Form der Insulinpumpentherapie ist durch eine fest programmierte Basalrate charakterisiert, die den Insulingrundbedarf ohne Mahlzeiten abdecken soll und stets individuell ist. Für Mahlzeiten oder Korrekturen wird zusätzliches In-

14 Novo Nordisk A/S. Fachinformation „Protaphane“; September 2020.

15 Novo Nordisk A/S. Fachinformation „Levemir“; April 2021.

16 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. „Fachinformation Lantus® Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone; Lantus® SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen“; Juli 2020.

17 Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(4):984–92. doi: 10.1111/dom.13614.

18 Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3(3):CD013498. doi: 10.1002/14651858.CD013498.pub2.

19 Dos Santos TJ, Donado Campos JdM, Argente J, Rodríguez-Artalejo F. Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 172:108643. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108643.

20 Qin Y, Yang LH, Huang XL, Chen XH, Yao H. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10(4):316–23. doi: 10.4274/jcrpe.0053.

21 Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM, Berge T von dem, Heidtmann B, Nagl K et al. Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5(1):17–25. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30339-4.

sulin in Form von Bolusgaben abgerufen. In Kindesalter übernehmen in der Regel die Eltern die Steuerung der Pumpe.

Bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die manuelle Insulinpumpentherapie zu einer klinisch relevanten Senkung des HbA_{1c}-Werts um mehr als 0,4 % führt und gleichzeitig die Inzidenz von Hypoglykämien – insbesondere rezidivierenden schweren Hypoglykämien – signifikant reduziert (3).

Seit kurzer Zeit sind auch Insulinpumpensysteme mit sogenannter Automated Insulin Delivery (AID-Systeme) erhältlich, die die Insulinabgabe bei Hypoglykämie nicht nur stoppen, sondern bei hohen Glukosekonzentrationen auch die Insulinabgabe automatisch steigern (Hybrid-Closed-Loop Systeme mit automatisierter basaler Insulinabgabe, automatisierter Korrekturinsulingabe und manuellem Abruf von Mahlzeitenboli) (3). Es fehlen für eine sachgerechte Beurteilung noch ausreichende Langzeitstudien mit patientenrelevanten Endpunkten für diese neuen Systeme.

Konventionelle Therapie

Die konventionelle Therapie besteht in einer verbindlichen Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und dem Umfang der Mahlzeiten (festgelegte Kohlenhydratportionen, fester Ernährungsplan). Diese Form der Insulintherapie kommt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes nur noch infrage, wenn sie nicht in der Lage sind, die Anforderungen der ICT zu meistern oder nicht willens sind, die strukturierte Behandlung mitzugehen (Problem der Adhärenz) (3).

Strukturierte Diabetesbehandlung

Die Behandlung von Menschen mit Diabetes Typ 1 erfordert einen hohen Grad der Schulung der Patientinnen und Patienten sowie bei Minderjährigen auch ihrer Eltern bzw. Sorgeberechtigten. Deswegen ist eine Schulung mit strukturierten Programmen Voraussetzung für eine Diabetestherapie mit Insulinen. Auch die Kenntnisse in der Nahrungszusammensetzung und der Ernährung sind Eckpfeiler der Diabetesaufklärung und -versorgung. Die strukturierte Behandlung erfolgt idealerweise in Disease Management Programmen (DMP-Richtlinie Diabetes mellitus Typ 1), die derzeit angepasst werden müssen (22).

Differenzierte Therapieansätze bei Typ-1-Diabetes unter Berücksichtigung der β -Zell-Funktionsfähigkeit

Es gibt keine differenzierten Therapieansätze unter Berücksichtigung der β -Zellen. Der Status der Funktionsfähigkeit der β -Zellen ist außerhalb von Studien nicht zuverlässig erhebbar und hat auch keine Konsequenz für die Behandlung. Es gab klinische Studien zur Anwendung von Antikörpertherapien in der frühen Phase der Manifestation eines Typ-1-Diabetes. Diese haben aber bisher keine überzeugenden Ergebnisse erbracht und stehen außerhalb von Studien nicht für die Patientenversorgung zur Verfügung.

Zu Beginn einer Manifestation eines Diabetes Typ 1 gibt es eine variable Restfunktion der β -Zellen des Pankreas. In Abhängigkeit der Restfunktion (reduzierte Insulinproduktion) ist der Insulinbedarf geringer und kann gelegentlich vorübergehend nicht notwendig sein, wenn die β -Zellen noch eine gewisse Restfunktion aufweisen. Diese Phase ist variabel und allenfalls kurz.

22 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Aktualisierungsbedarf beim DMP Diabetes mellitus Typ 1. Presstext; 12.1.2024. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_109316.html.

Der Status der Funktionsfähigkeit der β -Zellen zeigt sich in einer Restfunktion der endogenen Insulinfreisetzung. Bei der Behandlung des Diabetes zeigt sich die Restfunktion an einem niedrigeren Insulinbedarf, der sich nach an den aktuell gemessenen Glukosekonzentrationen richtet. Das C-Peptid gilt als Marker (Surrogatparameter) der endogenen Freisetzung von Insulin aus den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse.

Der Versuch, durch immunsuppressive Therapeutika die Restfunktion der β -Zellen zu erhalten und die Insulintherapie herauszuschieben, ist bisher nicht wirklich gelungen (Plasmapherese, Ciclosporin, Golimumab) (23). Kürzlich wurden zwei klinische Studien veröffentlicht, die als primären Endpunkt leider nur den Erhalt der C-Peptid-Konzentration als Surrogatparameter der β -Zellfunktion adressierten.

Baricitinib

Die Gabe des JAK-Kinase-Inhibitors Baricitinib täglich über 48 Wochen führte in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Typ-1-Diabetes (Baricitinib $n = 61$, Placebo $n = 31$, Alter 10 bis 30 Jahre) zu einer gewissen Stabilisierung der β -Zellfunktion (gemessen an der C-Peptid-Konzentration) (24). Die kontinuierliche Glukoseüberwachung zeigte eine geringere Variabilität der Glukosekonzentration und stabilere Blutzuckerwerte über 48 Wochen in der Baricitinib-Gruppe als in der Placebogruppe. Der Bedarf an Basis- und Kurzzeitinsulin war in der Baricitinib-Gruppe etwas geringer (0,41 U vs. 0,52 U pro kg und Tag). Alle bis auf drei Patienten in der Baricitinib-Gruppe benötigten bis zum Ende des Behandlungszeitraums eine exogene Insulinsubstitutionstherapie. Die Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studiengruppen ähnlich. So wurden in dieser kleinen Kohorte keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Teplizumab

Die zweimalige Gabe von Teplizumab, einem monoklonalen Anti-CD3-Antikörper, über je zwölf Tage führte bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes (Teplizumab $n = 217$, Placebo $n = 111$, Alter 8 bis 17 Jahre) zu einer Stabilisierung C-Peptid-Konzentrationen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 78 (25). Dieser Surrogatparameter spricht für eine Erhaltung der β -Zellfunktion. Zwischen den Vergleichsgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die sekundären klinischen Endpunkte (Insulindosis, HbA_{1c} , Hypoglykämien).

Unter Teplizumab traten unerwünschte Ereignisse auf wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome, Hautausschlag, Lymphopenie und ein leichtes Zytokin-Release-Syndrom. Zwei Patienten hatten ein schweres Zytokin-Release-Syndrom, das zum Abbruch der Behandlung führte.

Die Resultate zeigen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nur eine eingeschränkte klinische Relevanz. Nur der primäre Endpunkt, die C-Peptid-Konzentration als Surrogatparameter war signifikant.

23 Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, Felner EI, Li Y, Xia Y et al. Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2007–17. doi: 10.1056/NEJMoa2006136.

24 Waibel M, Wentworth JM, So M, Couper JJ, Cameron FJ, MacIsaac RJ et al. Baricitinib and β -Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(23):2140–50. doi: 10.1056/NEJMoa2306691.

25 Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szymowska A et al. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(23):2151–61. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Andreas Klinge

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

Wirkverlust und Unverträglichkeit: Umgang mit einem häufigen Problem in der Betreuung von Patienten mit chronisch aktivem Morbus Crohn

Die in diesem Artikel dargestellten Aussagen stützen sich auf die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie der AWMF zum Morbus Crohn (1). Auf Grundlage der dort kritisch bewerteten Evidenzlage erfolgt die Formulierung einzelner Empfehlungen zurückhaltender als in der ECCO-Guideline (2), wobei sich in den grundsätzlichen therapeutischen Handlungsempfehlungen keine wesentlichen Unterschiede ergeben.

Therapieoptimierung bei Morbus Crohn: Fokus Biologika



Abbildung 1: Die Auswahl des Biologikums erfolgt individuell auf Basis des bisherigen Krankheitsverlaufs, der Vorbehandlung und deren Verträglichkeit, der Krankheitsmanifestation einschließlich perianaler Beteiligung sowie der Erwartungen an den weiteren Verlauf.

Biologika sind heute Standard in der Behandlung des aktiven Morbus Crohn und zur Remissionserhaltung.

Zu den Biologika gezählt werden TNF- α -Antikörper (einschließlich der sogenannten Biosimilars), der Januskinase-Inhibitor Upadacitinib, Interleukin-Antikörper (Risankizumab und Ustekinumab) sowie der Integrin-Antagonist Vedolizumab.

Sind diese Therapeutika bei aktiver Erkrankung trotz optimierten Einsatzes (z. B. Dosissteigerung oder Intervallverkürzung nach Ausschluss von Antikörpern gegen ein eingesetztes Biologikum bei erniedrigtem Serumspiegel, Prüfung der Compliance bei Selbstapplikation) nicht oder nicht mehr wirksam oder werden nicht vertragen, wird in nationalen und internationalen Leitlinien nach Versagen der konventionellen Therapie die Einleitung einer Behandlung mit Biologika empfohlen und nach Versagen eines Biologikums der Wechsel auf ein anderes Biologikum.

Vor Therapieänderung ist zu prüfen, ob andere Faktoren zu einer Verschlechterung führen oder sich die Erkrankungsmanifestation geändert hat. Die Bewertung der Erkrankungsaktivität hat klinische Faktoren (z. B. Aktivitätsindizes), bildgebende Verfahren (Endoskopie,

Rosien, U.

Literatur

- 1 Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Eehalt R et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. *Z Gastroenterol* 2024; 62(8):1229–318. doi: 10.1055/a-2309-6123.
- 2 Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstock B, Chaparro M, Buskens C et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2024; 18(10):1531–55. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijae091.

Sonographie, MRT) und laborchemische Parameter (z. B. CRP i.S., Calprotectin im Stuhl) zu berücksichtigen.

Ferner ist zu prüfen, ob durch eine chirurgische Maßnahme (z. B. Strikturoplastik, chirurgische Fisteltherapie) die Therapieumstellung vermieden werden kann. Bei Morbus Crohn mit ausschließlich ileozökalem Befall kann eine Resektion des befallenen Darmabschnittes eine passagere Therapiefreiheit (teilweise über mehrere Jahre) ermöglichen.

Bei Versagen einer konventionellen Therapie oder eines Biologikums sowie nach Prüfung der Behandlungssituation nach oben genannten Kriterien wird im klinischen Alltag entsprechend den Leitlinienempfehlungen auf ein anderes Biologikum gewechselt. Der Wechsel von einer Biologika-Therapie auf eine konventionelle medikamentöse Behandlung bei zuvor nicht mit konventionellen Therapien behandelten Patientinnen und Patienten wird in den aktuellen Leitlinien nicht thematisiert, da hierzu bislang keine belastbaren Studiendaten vorliegen. Im klinischen Alltag wird dies individuell in Einzelsituationen (z. B. Ausschöpfung der Biologikaspektrums) erwogen.

Ein Wirkverlust einer initial wirksamen Therapie mit einem Biologikum tritt mit 15–50 % per anno auf. Die Ansprechrate auf ein anderes Biologikum bei Therapieversagen einer Biologikatherapie ist oft reduziert (40–80 %) und durch einen erneuten Wirkverlust im weiteren Verlauf beeinträchtigt. Somit gibt es im klinischen Alltag regelhaft Patienten mit wiederholtem Therapiewechsel. Üblicherweise wird ein Wechsel der Substanzgruppe (TNF- α -Antagonist vs. Integrin-Inhibitor vs. Interleukin-Inhibitor) initiiert. Ein Wechsel innerhalb der TNF- α -Antagonisten ist unüblich, sofern die beiden anderen Gruppen noch nicht eingesetzt wurden. Eine Rückkehr zu den TNF- α -Antagonisten ist Standard, wenn die beiden anderen Gruppen bereits eingesetzt wurden. Es wird aber nicht die gleiche Substanz, die bereits einmal versagt hat, ein zweites Mal eingesetzt.

Grundsätzlich wird für die Remissionserhaltung eine Monotherapie angestrebt (ohne Kortison). Eine Indikation für einen kombinierten Einsatz wird nur für Infliximab und Azathioprin bei steroidrefraktärem Verlauf und mittlerer bis schwerer Erkrankungsaktivität oder bei Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, wie beispielsweise jungem Erkrankungsalter, langstreckigem Dünndarmbefall oder perianalem Morbus Crohn gesehen, da es hierfür eine positive Studienlage gibt. Wird eine stabile Remission erreicht, sollte eine Reduktion auf eine Substanz angestrebt werden.

Kriterien zur patientenorientierten Biologika-Therapie

Die Auswahl des Biologikums erfolgt patientenindividuell anhand bisherigem Krankungsverlauf, der Art der Vorbehandlung (inklusive möglicher Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen, Antikörperbildung oder Infektionen unter Therapie), der Ausdehnung/Manifestation der Erkrankung inklusive perianaler Erkrankung sowie der Erwartungen an den weiteren Verlauf.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ulrich Rosien

Zusätzliche Medikation speziell zur Behandlung von depressiven Episoden mit ausgeprägter Anhedonie

Therapie der Anhedonie bei Depression: Zwischen Standardbehandlung und individueller Symptomorientierung

Anhedonie bezeichnet die Reduktion oder die Unfähigkeit positiv empfinden zu können, also Freude, Lust oder Vergnügen zu erleben. Es handelt sich hierbei um ein Kernsymptom der Depression (1), das auch eines der drei Hauptkriterien der ICD-10 für die Diagnose einer Depression (MDD) ist („Verlust an Interessen oder Freude an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren“). Für die Diagnose einer schweren depressiven Episode müssen alle drei Hauptkriterien erfüllt sein, sodass es keine schwere depressive Episode ohne Anhedonie gibt. Für eine mittelgradige oder leichte Depression müssen zwei der drei Hauptkriterien erfüllt sein. Demzufolge sind mittelgradige oder leichte depressive Episoden auch ohne Anhedonie denkbar, wenngleich eine zumindest teilweise Einschränkung der Fähigkeit zu Freude und Vergnügen nahezu immer bei depressiven Erkrankungen vorliegt. Das Ausmaß der Anhedonie bei mittelgradigen oder schweren depressiven Episoden kann interindividuell variieren.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche wissenschaftliche Versuche unternommen, anhand spezifischer Symptomausprägungen Untergruppen von Depressionen abzugrenzen und hieraus differenzierte pharmakologische Therapieempfehlungen abzuleiten. Spezifische Behandlungsempfehlungen existieren nur für die wahnhaftige Depression („mit psychotischen Merkmalen“) und für die bipolare Depression. Letztere bezeichnet die depressive Phase einer manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankung, die grundsätzlich anders behandelt wird als eine klassische (unipolare) Depression. Alle anderen Versuche einer symptom- oder syndromorientierten differenziellen Therapieindikation erwiesen sich nicht als erfolgreich und wurden wieder verworfen. So wurde zum Beispiel das Konzept der atypischen Depression, für die ein besonderes Ansprechen auf Antidepressiva des Typs MAO-Hemmer postuliert wurde, wieder aufgegeben (2).

Dies gilt auch für Depressionen mit ausgeprägter Anhedonie. Es existieren keine spezifischen pharmakotherapeutischen Konzepte für eine „Depression mit ausgeprägter Anhedonie“. Vielmehr wird die anhedonische Symptomatik – als Kernsymptomatik einer Depression – im Rahmen der allgemeinen medikamentösen Strategien adressiert und bessert sich im Zuge des allgemeinen Rückgangs der Depressionssymptomatik. Auch die Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression (NVL) (3) benennt keine spezifischen Behandlungsstrategien für Depressionen mit ausgeprägter Anhedonie.

Spezifischer auf die individuelle Symptomatik wird in der psychotherapeutischen Behandlung eingegangen. So werden bei einem stark anhedonischen Patienten zum Beispiel im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie ein Schwerpunkt auf den Aufbau positiver Aktivitäten und Erlebnisse gelegt und Elemente einer euthymen Therapie (Genusstherapie) eingesetzt.

Zusammengefasst entspricht die Pharmakotherapie einer majoren depressiven Episode mit ausgeprägter Anhedonie den allgemeinen medikamentösen Konzepten zur Depressionsbehandlung. Dies gilt für den wissenschaftlich basierten Behandlungsstandard, die

Bschor, T.

Literatur

1 Cooper JA, Arulpragasam AR, Treadway MT. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. *Curr Opin Behav Sci* 2018; 22: 128–35. doi: 10.1016/j.cobeha.2018.01.024.

2 Łojko D, Rybakowski JK. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13:2447–56. doi: 10.2147/NDT.S147317.

3 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Unipolare Depression – Langfassung. AWMF-Register-Nr.: nvl-005. Version 3.2. 2022. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005>.

NVL und die Versorgungspraxis in Deutschland. Die Therapie mit einem SSRI oder SNRI (in Monotherapie) entspricht dabei einer Erstlinienbehandlung, sofern die Indikation zu einer medikamentösen Behandlung besteht und keine Kontraindikationen vorliegen. Dies ist insofern als eine medikamentöse Standardbehandlung (auch) für eine depressive Episode mit ausgeprägter Anhedonie zu bezeichnen.

Sofern neuartige Wirkstoffe zur Ergänzung einer SSRI- oder SNRI-Therapie spezifisch bei depressiven Zustandsbildern mit ausgeprägter Anhedonie evaluiert werden, erscheint ein Vergleich gegenüber einer Monotherapie mit SSRI oder SNRI plus Placebo als methodisch angemessen. Es bleibt unklar, ob die Addition des neuen Wirkstoffs spezifisch bei dieser Subgruppe (ausgeprägte Anhedonie) im Vergleich zur Monotherapie zu einem stärkeren oder rascheren Rückgang der allgemeinen Depressionssymptomatik führen soll. Sollte dies zutreffen, stellt sich die Frage, ob der zusätzliche therapeutische Nutzen ausschließlich innerhalb dieser spezifischen Subpopulation depressiver Erkrankter auftritt. Die zentrale Fragestellung bezüglich des neuen Wirkstoffs könnte aber auch sein, inwieweit dieser spezifisch eine stärkere Reduktion der anhedonischen Symptomatik bewirkt als eine Monotherapie mit einem SSRI oder SNRI.

Fehlende spezifische Therapieindikation bei ausgeprägter Anhedonie

Da keine spezifischen pharmakologischen Strategien für depressive Patienten mit ausgeprägter Anhedonie existieren, gibt es für diese Indikation auch keine Differenzialindikationen. Die Differenzialindikationen entsprechen den allgemeinen Vorgaben zur Depressionsbehandlung (3), etwa hinsichtlich individueller Unverträglichkeiten, positiver oder negativer Vorerfahrungen mit spezifischen Substanzen, Komorbiditäten oder Komedikation.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

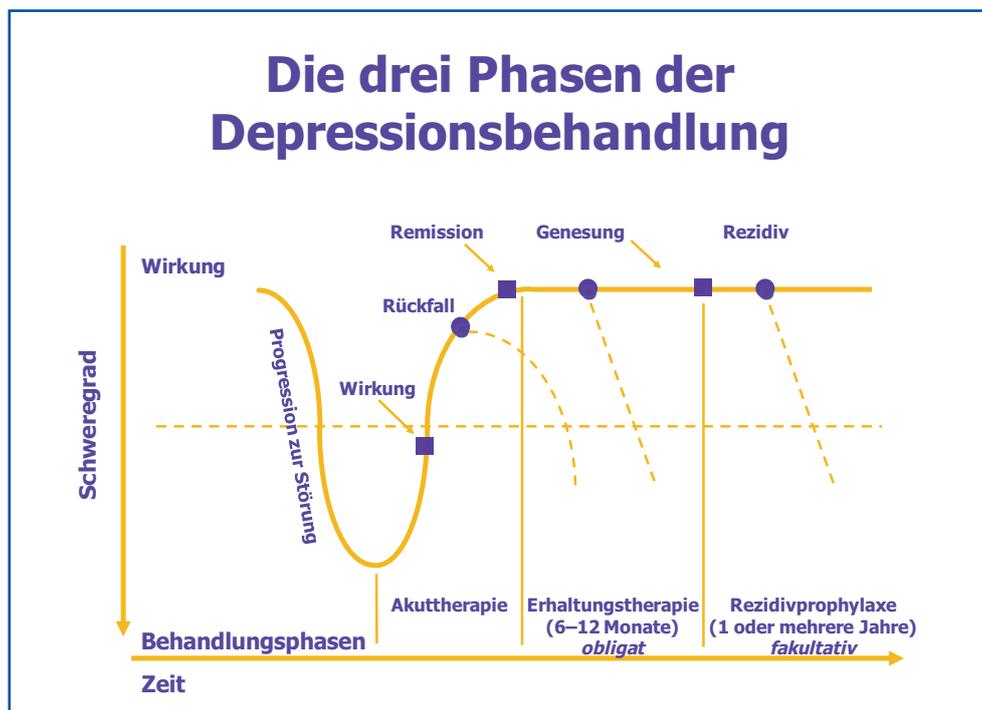
Prof. Dr. med. Tom Bschor

Verhinderung eines Frührezidivs in der Erhaltungstherapie einer Depression durch Addition eines weiteren Pharmakons

Phasenmodell der Depressionsbehandlung: Von Akuttherapie bis Rezidivprophylaxe

Bschor, T.

Die Behandlung der majoren Depression wird nach dem allgemein akzeptierten Standard in drei Phasen eingeteilt (Abbildung), von denen die Erhaltungstherapie die mittlere Phase darstellt. Diese Einteilung stammt primär aus der Pharmakotherapie der Depression, wird teilweise aber auch auf andere Behandlungsformen wie Psychotherapie übertragen.



© Eigene Abbildung (Bschor)

Abbildung 1: Die drei Phasen der (medikamentösen) Depressionsbehandlung.

Die erste Phase, die Akuttherapie, ist bei einem behandlungsbedürftigen akuten depressiven Syndrom im Rahmen einer majoren Depression indiziert. Sie zielt auf die Linderung und schließlich die weitgehende Beseitigung (Remission) der depressiven Symptomatik. Da sie erst endet, wenn die Remission erreicht ist, kann für die Akuttherapie kein bestimmter Zeitraum benannt werden. Aufgrund der hohen Nonresponse-Rate aller medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapieverfahren sind in der Akuttherapie oft mehrere Behandlungsschritte erforderlich. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression (1) empfiehlt eine medikamentöse Behandlung in der Akuttherapie ausschließlich bei schwer ausgeprägten depressiven Episoden als grundsätzlich indiziert. Bei mittelgradig ausgeprägten Depressionen stellt nach der NVL eine Pharmakotherapie eine gleichrangige Alternative zu einer Psychotherapie dar. Eine leichtgradige Depression soll hingegen in der Regel nicht medikamentös behandelt werden.

Literatur

1 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression – Langfassung. AWMF-Register-Nr.: nvl-005. Version 3.2. 2022. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005>.

Wenn die Akuttherapie durch Erreichen der Remission endet, soll eine Pharmakotherapie nicht unmittelbar beendet werden, da ein Absetzen mit einem erhöhten Risiko für ein frühes Rezidiv der Depression einhergeht. Daher soll nach dem allgemein anerkannten Behandlungsstandard und den Empfehlungen der NVL grundsätzlich eine Erhaltungstherapie (zweite Phase) angeschlossen werden. Die NVL definiert hierfür einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten; es finden sich aber auch Empfehlungen für vier bis neun Monate. Ist die Erhaltungstherapie ohne frühes Rezidiv überstanden, sollte in der Regel die Pharmakotherapie ausschleichend beendet werden – es sei denn, der Patient hat ein erhöhtes Rezidivrisiko.

Dieses lässt sich am ehesten aus dem bisherigen Verlauf der Erkrankung ableiten. Handelte es sich zum Beispiel um die erste depressive Episode oder lag eine Vorepisode 20 Jahre oder länger zurück, sollte in der Regel die Entscheidung für ein Ausschleichen der Pharmakotherapie fallen. Traten bei einem Patienten zum Beispiel innerhalb der letzten fünf Jahre bereits drei depressive Episoden auf, ist von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das baldige Auftreten einer weiteren Episode auszugehen. In solchen Fällen sollte eine Überführung in die fakultative dritte Phase der Rezidivprophylaxe empfohlen werden, um einem Rückfall vorzubeugen. In der Rezidivprophylaxe wird die Pharmakotherapie zur längerfristigen Absenkung des Risikos eines erneuten Krankheitsrezidiv noch länger fortgeführt, wobei keine allgemeine empfohlene Zeitdauer benannt werden kann. Die Dauer der Rezidivprophylaxe erstreckt sich in der Regel über mindestens ein Jahr, häufig jedoch über mehrere Jahre oder auf unbestimmte Zeit. Während die Erhaltungstherapie im Anschluss an eine erfolgreiche Akuttherapie also für jeden Patienten indiziert ist, besteht die Indikation zur Rezidivprophylaxe nur bei einem Teil der Patienten.

Pharmakologische Erhaltungstherapie: Zwischen empirischer Evidenz und methodischer Verzerrung

Der pharmakologische Standard in der ersten Phase der Akuttherapie besteht aus einer Medikation mit einem Antidepressivum. Für die anschließende Erhaltungstherapie spricht die NVL eine starke Empfehlung zur weiteren Einnahme des Antidepressivums in gleicher Dosierung für sechs bis zwölf Monate aus. Diese Empfehlung basiert auf eindeutigen metaanalytischen Ergebnissen, nach denen eine Fortführung der Antidepressiva-Medikation in der Erhaltungstherapie mit einem deutlich geringeren Risiko für ein frühes Rezidiv verbunden ist im Vergleich zum Absetzen bzw. Umsetzen auf Placebo. Während Antidepressiva in der ersten Phase der Akuttherapie nur eine kleine Effektstärke von 0,3 erreichen (2, 3), liegt die Effektstärke zur Verhütung eines Frührezidivs in der Erhaltungstherapie in mittlerer Größe, nämlich bei 0,54 (2). Bereits 2003 wurde in einer systematische Übersichtsarbeit festgestellt, dass sich die Rezidivrate während der Erhaltungstherapie mit 41 % zu 18 % relevant zwischen Placebo und Antidepressiva unterscheidet (4). Diese und auch weitere systematische Übersichtsarbeiten zeigten darüber hinaus, dass der präventive Effekt nicht auf die ersten sechs oder zwölf Monate beschränkt ist, sondern in kontrollierten Vergleichsstudien auch über Beobachtungszeiträume von bis zu 36 Monaten bestehen bleibt. Für längere Zeiträume nimmt die Zahl der auswertbaren Studien und Studienteilnehmer allerdings stark ab. Dieser Befund, wonach der Schutz vor einem Rezidiv umso länger besteht, je länger das Antidepressivum weiter genommen wird, stellt das

2 Huhn M, Tardy M, Spineli LM, Kissling W, Förstl H, Pitschel-Walz G et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(6):706–15. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.112.

3 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2018; 391(10128):1357–66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.

4 Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *The Lancet* 2003; 361(9358):653–61. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12599-8.

Konzept eines abgrenzbaren Zeitraums der Erhaltungstherapie infrage. Der genannte Zeitraum von (vier) sechs bis zwölf Monaten resultiert also vorrangig aus der Länge der vorliegenden placebokontrollierten Studien und nicht aus einem wissenschaftlich definierbaren Zeitraum eines besonders stark erhöhten Rezidivrisikos im Anschluss an eine Remission. Dennoch ist das Konzept der Erhaltungstherapie unverändert in Leitlinien und Versorgungspraxis verbreitet.

Es ist ferner nicht unumstritten, ob sich in der vergleichsweise hohen Effektstärke der Antidepressiva in der Erhaltungstherapie tatsächlich eine besondere Wirksamkeit dieser Medikamentengruppe in diesem Therapieabschnitt ausdrückt (5). Denkbar ist auch, dass die Überlegenheit über Placebo durch das Studiendesign artifiziell erhöht wird. Es gilt als wissenschaftlich weitgehend gesichert, dass das Absetzen einer längeren Antidepressiva-Medikation (nach mindestens mehrwöchiger Einnahme) zu einer Erhöhung des Risikos für eine Wiederkehr der Depression, für eine Verkürzung des Zeitraums bis zum nächsten depressiven Rezidiv, für eine besonders starke Wiederkehr der depressiven Symptomatik oder für eine besonders behandlungsresistente neue depressive Episode führen kann – im Vergleich zu einer Remission ohne Pharmakotherapie. Diese durch die vorhergehende antidepressive Medikation bedingte Risikoerhöhung wird in dem Begriff der Rebound-Depression zusammengefasst und beruht höchstwahrscheinlich auf adaptiven Prozessen und Gegenregulation des Körpers auf den pharmakologischen Eingriff. Wird dieser dann beendet, bleibt die Gegenregulation bestehen und kann das Risiko einer Rebound-Depression begründen.

Die Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva in der Erhaltungstherapie sind regelhaft so aufgebaut, dass akut depressive Patienten eingeschlossen werden. In der Akuttherapie wird zunächst das gesamte Studienkollektiv medikamentös antidepressiv behandelt. An der eigentlichen Studie zur Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie können dann nur Probanden teilnehmen, die in der Akuttherapie eine Remission erreicht hatten. Für die Phase der Erhaltungstherapie erfolgt eine randomisierte Zuteilung der Teilnehmenden entweder zur Fortsetzung der erfolgreichen Antidepressiva-Medikation oder zur Substitution durch ein Placebo. In der Placebo-Gruppe besteht durch das Absetzen des Antidepressivums das Risiko einer Rebound-Depression, sodass die Überlegenheit der Fortführung der Antidepressiva-Medikation artifiziell erhöht sein kann. Auf Grundlage der verfügbaren Daten kann nicht entschieden werden, welchen Anteil Rebound-Depressionen an der oben genannten Wirksamkeit von Antidepressiva in der Erhaltungstherapie haben.

Behandlungsstandard in der Erhaltungstherapie: Kontinuität statt Ergänzung

Der wissenschaftlich gesicherte Behandlungsstandard für die Erhaltungstherapie besteht – in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der NVL – in der Fortführung der Medikation, die in der Akuttherapie zur Remission geführt hat, für einen Zeitraum von vier bis zwölf Monaten. Dies entspricht auch der tatsächlichen Versorgungspraxis in Deutschland. Gute wissenschaftliche Evidenz besteht allerdings nur für den Fall, dass die Remission unter einer Antidepressiva-Monotherapie eintrat (siehe oben). Aufgrund einer circa 50-prozentigen Non-Responserate auf eine Antidepressiva-Monotherapie benötigen viele Patienten aber eine komplexere Pharmakotherapie. Die NVL rät hierbei in Übereinstimmung mit

⁵ Wie geht es weiter, wenn das Antidepressivum hilft? In: Bschor T. Antidepressiva: Wie man sie richtig anwendet und wer sie nicht nehmen sollte. 1. Auflage. München: Südwest; 2018. S. 185–8.

der wissenschaftlichen Evidenz vom sequenziellen Ausprobieren immer neuer Antidepressiva in Monotherapie ab und empfiehlt stattdessen bestimmte Kombinationen aus zwei Antidepressiva oder die Augmentation des unzureichend wirksamen Antidepressivums mit Lithium oder dem atypischen Neuroleptikum Quetiapin.

In Ermangelung eigener Studien zur Wirksamkeit von medikamentösen Kombinationen in der Erhaltungstherapie werden die Erkenntnisse aus den Studien mit Antidepressiva-Monotherapie (siehe oben) auf Kombinationsbehandlungen (Kombination aus zwei Antidepressiva oder Kombination eines Antidepressivums mit einem Augmentativum) übertragen, das heißt, es wird angeraten (und in der Versorgungspraxis auch umgesetzt), auch in der Erhaltungstherapie beide Medikamente in ursprünglicher Dosierung fortzuführen. Für die Lithiumaugmentation liegt eine kleine Studie zur Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie vor, die zu einem sehr eindeutigen Ergebnis kam (6). Die Zuteilung erfolgte dabei wie folgt: 29 Lithiumaugmentationsresponder wurden für die Erhaltungstherapie randomisiert einer alleinigen Fortführung des Antidepressivums (und Umsetzen von Lithium auf Placebo) oder der Fortführung beider Medikamente zugeteilt. Während keiner der 14 kombiniert weiter behandelten Studienteilnehmer ein Rezidiv erlitt, wurde in der Antidepressivum + Placebo-Gruppe bei 7 von 15 Studienteilnehmern ein Rezidiv nachgewiesen. Aus diesem Grund spricht die NVL für Responder auf eine Lithiumaugmentation eine gesonderte einfache Empfehlung für die Fortführung beider Medikamente in der Erhaltungstherapie aus.

Die zusätzliche Gabe eines neuen Medikaments nur für die Erhaltungstherapie, also eines Medikaments, das bislang nicht in der Akuttherapie eingesetzt wurde, ist weder wissenschaftlich etabliert noch von der NVL empfohlen noch entspricht sie dem Behandlungsstandard in Deutschland. Es gibt Überlegungen für eine Medikation im Rahmen einer begleitenden Erhaltungstherapie. Dies bedeutet, dass nicht beabsichtigt ist, die in der Akuttherapie erfolgreich eingesetzte Medikation durch das neue Präparat zu ersetzen. Vielmehr soll dieses ergänzend zu einer bestehenden Standard-Pharmakotherapie verabreicht werden.

Die oben zitierte systematische Übersichtsarbeit von Geddes et al. (4) fand in der Gruppe, die die antidepressive Medikation im Rahmen der Erhaltungstherapie fortführte, eine Rezidivrate von 18 %. Sollte also gezielt für die Erhaltungstherapie ein weiteres Medikament addiert werden, wäre das Ziel, die Rate von 18 % weiter zu senken. Vor dem Hintergrund, dass die Fortführung der in der Akuttherapie erfolgreichen Medikation dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht, wäre das geeignete Studiendesign, die Kombination aus bestehender Antidepressiva-Therapie und Placebo mit der Kombination aus bestehender Antidepressiva-Therapie und Studienmedikation zu vergleichen.

Empfehlung zur Fortführung der erfolgreichen Akutmedikation in der Erhaltungstherapie

Ein Abweichen von der allgemeinen Empfehlung, die in der Akuttherapie erfolgreiche Medikation (sei es eine Mono- oder eine Kombinationsbehandlung) in der Erhaltungstherapie für vier bis zwölf Monate fortzuführen, wird für keine Situation empfohlen. Bei der initialen Auswahl der Medikation für die Akuttherapie (erste Phase) sind angesichts der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Antidepressiva verschiedene Auswahlkriterien und Kontra-

6 Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157(9):1429–35. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1429.

indikationen zu beachten. Beim hier diskutierten Übergang in die Erhaltungstherapie (zweite Phase) ist die Entscheidung für ein geeignetes Medikament aber bereits gefallen, sodass grundsätzlich die Fortführung zu empfehlen ist. Da die Frage einer Erhaltungstherapie ausschließlich bei guter Wirksamkeit der Medikation relevant wird, ist implizit belegt, dass unter der bisherigen Behandlung ein günstiger klinischer Verlauf erzielt wurde.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Tom Bschor

Prävention der Rekurrenz einer Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) bei Erwachsenen sowie Jugendlichen ab 12 Jahren

CDI im klinischen Alltag: Zwischen Antibiotikatherapie, Rezidivprophylaxe und Mikrobiom-Strategien

Eine Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) ist in der Regel Folge einer Antibiotikatherapie. Sie kann bis zu drei Monate nach Ende einer Antibiotikagabe auftreten und manifestiert sich als Durchfallerkrankung, die auch lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen kann, insbesondere bei älteren Menschen und Personen mit relevanten Begleiterkrankungen. 2021 wurden mehr als 15.000 Erstinfektionen und mehr als 40.000 Rezidive registriert. Nur bei sehr milden Verläufen kann eine spontane Ausheilung abgewartet werden. Die regelhaft notwendige Behandlung zielt immer auch auf die Vorbeugung eines Rezidivs. Eine zugelassene, ausschließlich auf das Rezidiv abzielende Behandlung ist in Deutschland nicht verfügbar (1, 2).

Eine CDI wird mit Fidaxomycin oder Vancomycin behandelt (Metronidazol hat allenfalls im ambulanten Bereich bei sehr milden Verläufen noch Bedeutung). Resistenzen gegen die genannten Substanzen gibt es nicht, sehr wohl aber eine relevante Rezidivrate. Diese beträgt nach der ersten Therapie 15–20 % und nach wiederholten Rezidiven bis über 60 %.

Rosien, U.

Literatur

- 1 Vehreschild MJGT, Schreiber S, Müller L von, Epple H-J, Weinke T, Manthey C et al. Trends in the epidemiology of Clostridioides difficile infection in Germany. *Infection* 2023; 51(6):1695–702. doi: 10.1007/s15010-023-02044-5.
- 2 Manthey CF, Epple H-J, Keller K-M, Lübbert C, Posovszky C, Ramharter M et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2024; 62(7):1090–149. doi: 10.1055/a-2240-1428.

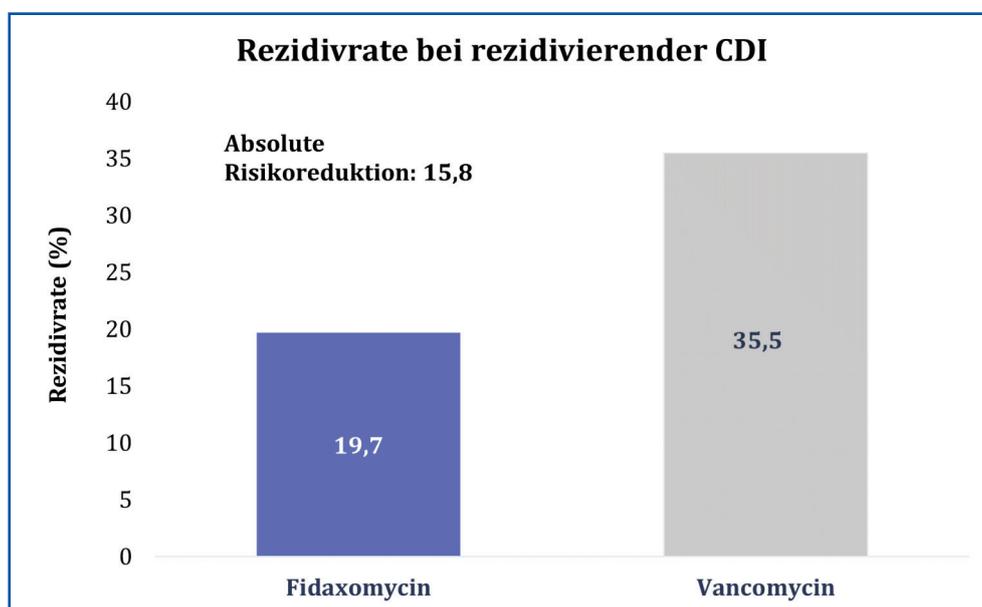


Abbildung 1: Rezidivrate: Fidaxomycin vs. Vancomycin (2)

In den aktuellen deutschen Leitlinien wird Fidaxomycin gegenüber Vancomycin der Vorzug gegeben, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv. Hintergrund ist, dass verschiedene Studien eine Tendenz zu besseren Therapieergebnissen auch im Hinblick auf Rezidive gezeigt haben.

Die Aussagekraft vieler Studien ist jedoch eingeschränkt durch zu geringe Fallzahlen und/oder methodische Fehler im Studiendesign, was auch im Begleittext der Leitlinienempfehlung adressiert wird. So wurde in den meisten Untersuchungen nicht zwischen schweren und nicht schweren Krankheitsverläufen differenziert, sondern Patientengruppen

mit unterschiedlicher Schwere wurden gemeinsam analysiert. Dies erschwert eine gezielte Bewertung der Wirksamkeit einzelner Therapien in spezifischen Subgruppen.

Ein Großteil der verfügbaren Daten stammt nicht aus großen randomisierten Studien, sondern beruht überwiegend auf Fallserien und kleineren retrospektiven Beobachtungsstudien. Dies schränkt die Aussagekraft und Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse erheblich ein. Im deutschen Behandlungsalltag werden beide Substanzen bei der ersten CDI eingesetzt (1, 2).

Die Evidenzlage zur Definition von Risikofaktoren eines Rezidivs ist nicht als hoch einzuschätzen. Genannt werden ein Alter über 65 Jahre, ein früheres Rezidiv, eine nosokomiale oder nach vorangegangener Hospitalisation erworbene Infektion und die Einnahme von PPI während oder im Anschluss an eine CDI (1, 2).

Tabelle 1: Risikofaktoren eines Rezidivs; modifiziert (2)

Risikofaktoren	Evidenz
Alter: > 65 Jahre	moderat
Frühes Rezidiv	moderat
Nosokomiale Infektion nach vorangegangener Hospitalisierung erworbene Infektion	gering
Einnahme PPI	gering

Im ersten Rezidiv sollte eine Behandlung mit Fidaxomycin erfolgen. Im deutschen Behandlungsalltag wird in dieser Situation oft alternativ ein Vancomycin-Ausschleichtschemata eingesetzt (über bis zu acht Wochen anstatt der üblichen zehn Tage). Für die Applikation im Rahmen eines Ausschleichtschemas gibt es sowohl für Vancomycin als auch für Fidaxomycin positive Daten (2).

Die Therapie im Rezidiv kann zur Prophylaxe eines erneuten Rezidivs bei Personen mit erhöhtem Rezidivrisiko oder erhöhtem Risiko einer Gefährdung durch ein Rezidiv mit der Gabe des Toxin-A-Antikörpers Bezlotoxumab kombiniert werden (3). In der Zulassungsstudie wurde hierdurch die Rezidivquote verglichen mit Placebo von 26 % auf 15 % reduziert (bei deutlichen Schwächen im Studiendesign, zum Beispiel dem fast vollständigen Fehlen von Fidaxomycin im Placebo-Arm). Dieser Antikörper ist allerdings seit 2024 nicht mehr im deutschen Handel erhältlich und muss zu hohen Kosten über eine internationale Apotheke bezogen werden. Er spielt im deutschen Behandlungsalltag daher keine relevante Rolle und findet nur in Einzelsituationen in der Regel im stationären Setting Anwendung.

3 Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2017; 376(4):305–17. doi: 10.1056/NEJMoa1602615.

4 Peri R, Aguilar RC, Tüffers K, Erhardt A, Link A, Ehlermann P et al. The impact of technical and clinical factors on fecal microbiota transfer outcomes for the treatment of recurrent Clostridioides difficile infections in Germany. United European Gastroenterol J 2019; 7(5): 716–22. doi: 10.1177/2050640619839918.

Tabelle 2: Therapieempfehlungen bei Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) (2)

Kategorie	Evidenz
Allgemein	Rezidiv-Vorbeugung erfolgt durch eine effiziente Behandlung
Milde Verläufe	Bei Patienten ohne Risikofaktoren: keine Therapie bei geringer Symptomatik oder Behandlung mit Metronidazol (oral)
Schwere Verläufe	Jeder klinisch schwerere Verlauf: oral Fidaxomycin oder Vancomycin mit einer Präferenz für Fidaxomycin , insbesondere bei Risikofaktoren für ein Rezidiv
Erstes Rezidiv	Fidaxomycin präferiert gegenüber Vancomycin, ggf. als Ausschleichtschemata
Zwei oder mehr Rezidive	Primäre Behandlung wie im ersten Rezidiv, jedoch Rezidivprophylaxe mit FMT erwägen (individueller Heilversuch; Kontaktaufnahme mit Studienzentrum)

Nach zwei Erkrankungsrezidiven ist die wissenschaftliche Evidenz für die vorbeugende Wirkung eines erneuten Rezidivs durch den fäkalen Mikrobiomtransfer (FMT) mit einer Wirksamkeit von bis über 90 % (mit deutlicher Varianz in Abhängigkeit von der Applikationsform) sehr gut belegt (4). Sie ist damit die bis heute wirksamste therapeutische Maßnahme gegen ein Rezidiv einer rekurrenten CDI. Es handelt sich um keine Behandlung eines akuten Infektes. Dieser muss mit den genannten Antibiotika behandelt werden. Ein FMT ist in Deutschland ein individueller Heilversuch. Er erfordert eine eingehende Erregerdiagnostik des Spenderstuhles zur Vermeidung einer Übertragung einer infektiösen Darm-erkrankung. Die Abwägung zur Indikationsstellung eines FMT muss die Bedeutung des Mikrobioms für den gesamten menschlichen Stoffwechsel, chronische Erkrankungen und die Induktion oder Vorbeugung von Tumoren berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund ist ein FMT in Deutschland derzeit in der Regel nur an wenigen Studienzentren verfügbar.

Diese grundsätzlichen Bedenken zur langfristigen Sicherheit von FMT regten die Entwicklung von ausgewählt zusammengestellten, lebenden Spezies zu standardisierten und reproduzierbaren biotherapeutischen Produkten an (Live Biotherapeutic Products, LBP), die aber bislang in Deutschland keine Zulassung haben (5). Neben den auf „Superspender“ zurückgehenden Produkten sind Präparate aus ausschließlicher Bakterienkultur in der Entwicklung.

5 Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Review Article: Safety of Live Biotherapeutic Products Used for the Prevention of Clostridioides difficile Infection Recurrence. Clin Infect Dis 2023; 77(Suppl 6): S487-S496. doi: 10.1093/cid/ciad642.

Zusammenfassung der empfohlenen Behandlungsstrategien bei CDI und Rezidiven

- Ein gezielt ein Rezidiv vorbeugendes Therapeutikum ist in Deutschland nicht zugelassen. Die Rezidiv-Vorbeugung erfolgt durch eine effiziente Behandlung.
- Milde Verläufe bei Patienten ohne Risikofaktoren: keine Therapie bei geringer Symptomatik oder Behandlung mit Metronidazol (oral).
- Jeder klinisch schwerere Verlauf: oral Fidaxomycin oder Vancomycin mit einer Präferenz für Fidaxomycin, insbesondere bei Risikofaktoren für ein Rezidiv.
- Im ersten Rezidiv: Fidaxomycin präferiert gegenüber Vancomycin, ggf. als Ausschleichschema, ggf. kombiniert mit Bezlotoxumab zur Senkung des Rezidivrisikos (nur über eine internationale Apotheke verfügbar).
- Bei zwei und mehr Rezidiven: primäre Behandlung wie im ersten Rezidiv, jedoch Rezidivprophylaxe mit FMT erwägen (individueller Heilversuch; Kontaktaufnahme mit Studienzentrum).

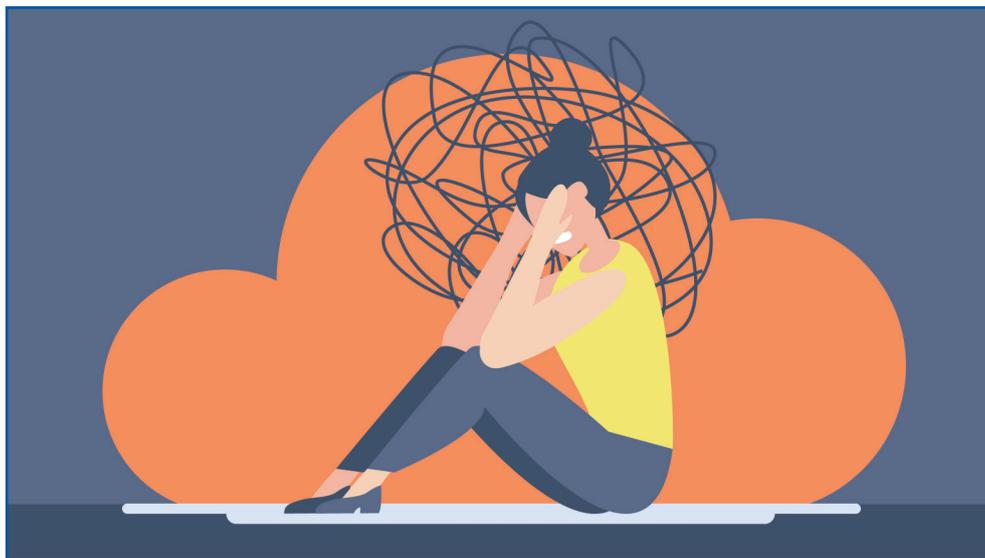
Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ulrich Rosien

Migräneprophylaxe in Deutschland: Diskrepanz zwischen Bedarf und Therapie

Laut der „Global Burden of Disease Study“ (1) ist die Migräne noch vor dem Schlaganfall die führende neurologische Ursache für verlorene Lebensjahre (gemessen als DALYs = Disability-Adjusted-Life-Years) und die häufigste Ursache für eine Behinderung bei unter 50-Jährigen (2). Die optimale Behandlung von Migräne hat daher einen sehr hohen Stellenwert. Die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist individuell zu stellen: Dabei sollten realistische Therapieziele und potenzielle Nebenwirkungen der Medikation gegeneinander abgewogen werden. Anhaltspunkte, die für eine medikamentöse Prophylaxe sprechen, sind ein hoher Leidensdruck, mindestens drei Attacken mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität pro Monat oder eine Einnahme von Analgetika an zehn oder mehr Tagen pro Monat. Es wurde geschätzt, dass bei mindestens jedem vierten Patienten mit Migräne in den USA eine Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe vorliegt (3). Die medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist jedoch häufig unbefriedigend: Bis zur Einführung monoklonaler Antikörper standen lediglich Wirkstoffe zur Verfügung, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt wurden und deren Nebenwirkungen und begrenzte Wirksamkeit durch eine Adhärenzrate von unter 30 % nach sechs Monaten illustriert wird (4).



© AdobeStock | Yurii

Zur Prophylaxe sollte zunächst ein für diese Indikation zugelassener oral einzunehmender Wirkstoff verordnet werden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Topiramamat (5). Auch die Wirksamkeit von Valproinsäure ist in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen. Valproinsäure ist off-label jedoch nur verordnungsfähig, wenn eine Behandlung mit allen anderen zugelassenen Arzneimitteln nicht wirksam war oder kontraindiziert ist und darf bei Frauen im gebärfähigen Alter wegen Teratogenität nicht eingesetzt werden. Zudem gibt es Hinweise für ein erhöhtes Risiko hinsichtlich neurologischer Entwicklungsstörungen auch bei den Nachkommen von Männern, die zum Zeitpunkt der Zeugung Valproinsäure eingenommen haben (5). Valproinsäure spielt in der Prophylaxe der Migräne daher nur noch eine marginale Rolle. Nach neuer Erkenntnis darf Topiramamat bei Frauen im

von Brevern, M.

Literatur

- 1 GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024; 23(4):344-381. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3.
- 2 Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018; 19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2.
- 3 Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
- 4 Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35(6):478-88. doi: 10.1177/0333102414547138.

- 5 Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne; S1-Leitlinie; DGN und DMKG 2022, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene-2022>.

gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, wegen des Risikos von Fehlbildungen, fetalen Wachstumsbeeinträchtigungen und neurologischen Entwicklungsstörungen ebenfalls nicht angewendet werden (6). Da eine Prophylaxe überwiegend bei Frauen im gebärfähigen Alter indiziert ist, kommen in der Versorgungspraxis bei Frauen zumeist lediglich Betablocker, Amitriptylin und Flunarizin als orale Migräneprophylaxe infrage, bei Männern auch Topiramat. Kein Medikament hat einen nachgewiesenen Vorteil hinsichtlich seiner Wirksamkeit (7, 8). Die Auswahl des Wirkstoffs richtet sich vielmehr nach den potenziellen Nebenwirkungen: Die Wahl sollte auf ein Präparat fallen, dessen typisches Nebenwirkungsprofil für den individuellen Patienten akzeptabel ist bzw. dessen weitere Indikationen therapeutisch genutzt werden können. Die Wirkung sollte mittels eines Kopfschmerzkalenders zwei bis drei Monate nach Erreichen der tolerablen Zieldosis evaluiert werden. Bei ungenügender Wirksamkeit – das heißt in der Regel, wenn die Häufigkeit der Migränetage nicht um mindestens 50 % sinkt (bei chronischer Migräne um mindestens 30 %) – oder bei Unverträglichkeit sollte auf einen anderen Wirkstoff gewechselt werden.

Bisher liegt in der EU für vier monoklonale Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) bzw. den CGRP-Rezeptor eine Zulassung zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat vor: Erenumab (Aimovig), Galcanezumab (Emgality), Fremanezumab (Ajovy) und Eptinezumab (Vypti). Die Applikation erfolgt subkutan vierwöchentlich bei Erenumab und Galcanezumab. Bei Fremanezumab ist alternativ zu einer monatlichen Applikation auch eine vierteljährliche Gabe möglich. Eptinezumab wird alle zwölf Wochen intravenös verabreicht. Eine Verordnung der monoklonalen Antikörper Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab zur Migräneprophylaxe ist gemäß den Beschlüssen des G-BA bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat möglich, die auf keine der konventionellen medikamentösen Therapien (Metoprolol bzw. Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen (5). Bei Patienten mit chronischer Migräne wird empfohlen, dass diese zusätzlich auf eine Therapie mit Onabotulinumtoxin A nicht angesprochen haben. Für Erenumab stellte der G-BA in einer Neubewertung auf Grundlage der HERMES-Studie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest (9). Erenumab ist daher als einziger monoklonaler Antikörper ohne Vortherapie mit konventionellen Wirkstoffen zur Migräneprophylaxe zulasten der GKV verordnungsfähig (5). Eine budgetneutrale Verordnung von Erenumab im Rahmen einer bundesweiten Praxisbesonderheit ist anerkannt, wenn mindestens eine Vortherapie (Metoprolol, Propranolol, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin oder Onabotulinumtoxin A) nicht wirksam war bzw. nicht vertragen wurde oder Kontraindikationen gegen alle diese Wirkstoffe bestehen (5). In der Versorgungspraxis wird daher in der Regel zumindest eine konventionelle, orale Vortherapie verordnet, bevor Erenumab eingesetzt wird. Wenn nach drei Monaten (bzw. nach sechs Monaten bei Eptinezumab) kein befriedigender Therapieeffekt vorliegt, sollte die Behandlung mit dem verwendeten monoklonalen Antikörper beendet werden. Als Therapieerfolg gilt bei der episodischen Migräne eine Reduktion der durchschnittlichen Migränetage pro Monat um mindestens 50 % im Vergleich zur Vorbehandlung über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (5). Bei der chronischen Migräne gilt bereits eine Reduktion der durchschnittlichen Migränetage um mindestens 30 % als The-

6 Zulassungsinhaber von Topiramat-haltigen Arzneimitteln. Topiramat: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft; Rote-Hand-Brief; 2.11.2023.

7 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(6):CD010611. doi: 10.1002/14651858.CD010611.

8 Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015; 10(7):e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733.

9 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 SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Berlin, 21. 10.2021; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf.

rapieerfolg. Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist im indirekten Vergleich nicht höher als jene der bisher verfügbaren Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe (10-12). Hinsichtlich der Verträglichkeit und Adhärenz sind die monoklonalen Antikörper gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen jedoch deutlich vorteilhaft (13). Daten, die einen direkten Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ermöglichen, liegen nicht vor. Ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist erschwert, da die Reduktion der Migränetage um mindestens 50 % als Endpunkt in den verschiedenen Zulassungsstudien auf verschiedene Arten berechnet wurde (14). Metaanalysen sprechen gegen relevante Unterschiede hinsichtlich der Effektstärke (15). Bisher liegt lediglich eine Studie vor, die einen monoklonalen Antikörper mit einem oralen zur Migräneprophylaxe zugelassenen Wirkstoff vergleicht: In der doppelblinden HERMES-Studie bei Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne führte Erenumab zu einer stärkeren Reduktion von Migränetagen und einer geringeren Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Topiramaten (16). Allerdings wurde das Design der Studie kritisiert, da die Studienmedikation bei Auftreten von Nebenwirkungen nicht reduziert werden konnte, die Zieldosis im Topiramat-Arm vorgegeben war, im Erenumab-Arm dagegen individuell gewählt werden konnte und bei Abbruch der Studientherapie im Topiramat-Arm kein alternativer, zur Migräneprophylaxe zugelassener Wirkstoff eingenommen werden konnte (9). Die hohe Abbruchrate im Topiramat-Arm führte dazu, dass ein großer Anteil der Patienten, die eine Vergleichstherapie erhielten, über den längsten Zeitraum der Erhaltungsphase unbehandelt war (16). Diese Faktoren führen zu einem Bias, der den Topiramat-Arm der Studie benachteiligt.

Gepante sind eine neue Wirkstoffgruppe, die ebenfalls den CGRP-Rezeptor blockieren. Es handelt sich um sogenannte „Small molecules“, die oral eingenommen werden können. In Deutschland ist bisher als erstes Gepant Atogepant (Aquipta) seit März 2025 verfügbar, das zur Prophylaxe bei mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen ist und täglich einmal eingenommen wird. Ähnlich wie die monoklonalen CGRP-Antikörper zeichnen sich Gepante durch eine geringe Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus (17). Aus wirtschaftlichen Gründen und da unerwünschte Langzeitwirkungen noch nicht absehbar sind, sollten jedoch zunächst die klassischen oralen Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe verwendet werden, bevor im Fall von Unwirksamkeit bzw. intolerablen Arzneimittelwirkungen Atogepant verordnet wird. Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen sollten Gepante ebenso wie monoklonale CGRP-Antikörper nicht bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen eingesetzt werden (5).

Medikamentöse Prophylaxe der chronischen Migräne

Ein Kopfschmerz, der über mehr als drei Monate an 15 oder mehr Tagen/Monat auftritt und der an mindestens acht Tagen/Monat die Merkmale eines Migränekopfschmerzes aufweist, wird als chronische Migräne bezeichnet. Die medikamentöse Prophylaxe der chronischen Migräne nimmt eine Sonderstellung ein: Neben den vier in der EU zugelassenen monoklonalen Antikörpern und Atogepant sind lediglich Topiramaten und Onabotulinumtoxin A für diese Indikation zugelassen. Für andere bei episodischer Migräne nachweislich wirksame Prophylaktika ist die Evidenzlage bei chronischer Migräne bislang unzureichend (5).

- 10 Diener H-C. CGRP antibodies for migraine prevention – new kids on the block. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(3):129–30. doi: 10.1038/s41582-019-0139-7.
- 11 Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache* 2019; 59 (Suppl 2):20–32. doi: 10.1111/head.13583.
- 12 Overeem LH, Raffaelli B, Mecklenburg J, Kelderman T, Neeb L, Reuter U. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2021; 35(8):805–20. doi: 10.1007/s40263-021-00834-9.
- 13 Varnado OJ, Manjelievskaia J, Ye W, Perry A, Schuh K, Wenzel R. Treatment Patterns for Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies Including Galcanezumab versus Conventional Preventive Treatments for Migraine: A Retrospective US Claims Study. Patient Prefer Adherence 2022; 16:821–39. doi: 10.2147/PPA.S346660.
- 14 Tfelt-Hansen P, Diener H-C, Steiner TJ. Problematic presentation and use of efficacy measures in current trials of CGRP monoclonal antibodies for episodic migraine prevention: A mini-review. *Cephalalgia* 2020; 40(1):122–6. doi: 10.1177/0333102419877663.
- 15 Haghdoost F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler E-M, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia* 2023; 43(4):3331024231159366. doi: 10.1177/03331024231159366.
- 16 Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022; 42(2):108–18. doi: 10.1177/03331024211053571.
- 17 Shaukat A, Shakeel L, Riaz R, Ashraf S, Akilimali A. The efficacy and safety of Atogepant for migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol* 2025; 25(1):326. doi: 10.1186/s12883-025-04350-x.

Nichtmedikamentöse Prophylaxe

Zur Prophylaxe von Migräne sind neben der Pharmakotherapie auch diverse nichtmedikamentöse Verfahren und Maßnahmen indiziert, insbesondere Entspannungstechniken (z. B. progressive Muskelrelaxation), Ausdauertraining, kognitive Verhaltenstherapie, eine Umstellung der Ernährung und regelmäßige und ausreichende Schlafphasen (5). Bei moderater Migränehäufigkeit kann zunächst mit nichtmedikamentösen Maßnahmen begonnen werden und deren Wirksamkeit zunächst mittels Kopfschmerztagebuch evaluiert werden, bevor gegebenenfalls zusätzlich eine medikamentöse Behandlung begonnen wird.

Versorgungspraxis in Deutschland

Die Versorgungspraxis in Deutschland wird durch eine große Beobachtungsstudie dargestellt, die 243.471 Patienten mit Migräne einschloss, die zwischen 2008 und 2016 behandelt wurden (18). 22,3 % der Patienten erhielten mindestens ein Rezept für einen für die Migräneprophylaxe zugelassenen Wirkstoff oder Valproinsäure; bei Patienten mit komplizierter Migräne (einschließlich chronischer Migräne) war dies bei 38,0 % der Fall. Mit Abstand am häufigsten wurden Betablocker verordnet (53,8 %), vermutlich jedoch bei vielen Patienten mit internistischer Indikation und nicht primär als Migräneprophylaxe. Nur wenigen Patienten (4,0 %) wurde mehr als ein zur Migräneprophylaxe zugelassener Wirkstoff oder Valproinsäure verordnet. In einer weiteren epidemiologischen Studie nahmen lediglich 2,4 % der Teilnehmer in Deutschland mit mindestens fünf Migränetaggen pro Monat eine medikamentöse Prophylaxe ein (19). Die OVERCOME-Studie basiert auf den Daten von über 20.000 Erwachsenen in Deutschland und Spanien, bei denen die Diagnose einer Migräne über einen internetbasierten Survey ermittelt wurde (20). Der Anteil derer, die aufgrund Häufigkeit und Schwere der Migräne für eine Prophylaxe geeignet waren, betrug 13,2 %, davon erhielten 73,9 % zum Zeitpunkt der Studie keine medikamentöse Prophylaxe. Antiepileptika wurden von 12,4 %, Antidepressiva von 15,1 % und Antihypertensiva von 14,7 % der Teilnehmer eingenommen, die für eine medikamentöse Prophylaxe geeignet waren. Allerdings wurde nicht ermittelt, ob diese Wirkstoffe explizit zur Migräneprophylaxe oder für eine andere Indikation verschrieben wurden. Eine Behandlung mit Onabotulinumtoxin A erhielten 2,4 % der Teilnehmer, bei denen eine Indikation für eine Migräneprophylaxe vorlag. Eine retrospektive Querschnittsstudie in fünf europäischen Ländern schloss in Deutschland 3955 Patienten mit Migräne ein, von denen 29,3 % einen hohen Grad von Beeinträchtigung infolge Migräne hatten (21). Eine Behandlung mit Betablockern erfolgte bei 2,8 % der Teilnehmer, 7,4 % erhielten Antiepileptika, 0 % Onabotulinumtoxin A und 3,1 % monoklonale Antikörper. Zusammenfassend sprechen diese Daten für eine erhebliche Unterversorgung der Migräne in Deutschland.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- 18 Roessler T, Zschocke J, Roehrig A, Friedrichs M, Friedel H, Katsarava Z. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *J Headache Pain* 2020; 21(1):85. doi: 10.1186/s10194-020-01154-x.
- 19 Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the EuroLight study. *J Headache Pain* 2018; 19(1):10. doi: 10.1186/s10194-018-0839-1.
- 20 Pascual J, Panni T, Dell'Agnello G, Conderden S, Novick D, Evers S. Preventive treatment patterns and treatment satisfaction in migraine: results of the OVERCOME (EU) study. *J Headache Pain* 2023; 24(1):88. doi: 10.1186/s10194-023-01623-z.
- 21 Coppola G, Brown JD, Mercadante AR, Drakeley S, Sternbach N, Jenkins A et al. The epidemiology and unmet need of migraine in five European countries: results from the national health and wellness survey. *BMC Public Health* 2025; 25(1):254. doi: 10.1186/s12889-024-21244-8.

PD Dr. med. Michael von Brevorn

Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit der Nahrung

Der therapeutische Erfolg samt Wirksamkeit und Verträglichkeit einer medikamentösen Maßnahme kann nicht nur durch die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel beeinträchtigt werden. Ebenso sind Wechselwirkungen mit der Nahrung sowie bestimmten Inhaltsstoffen von Lebensmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln möglich. Im Vordergrund stehen dabei pharmakokinetische Nahrungsmittelinteraktionen, die von der Freisetzung bis zur Elimination alle Phasen des Wirkstoffes durch den Körper betreffen können (Abbildung 1). In seltenen Fällen können jedoch auch pharmakodynamische Interaktionen zwischen Nahrung und Arzneimittel von klinischer Bedeutung sein.

Petri, H.

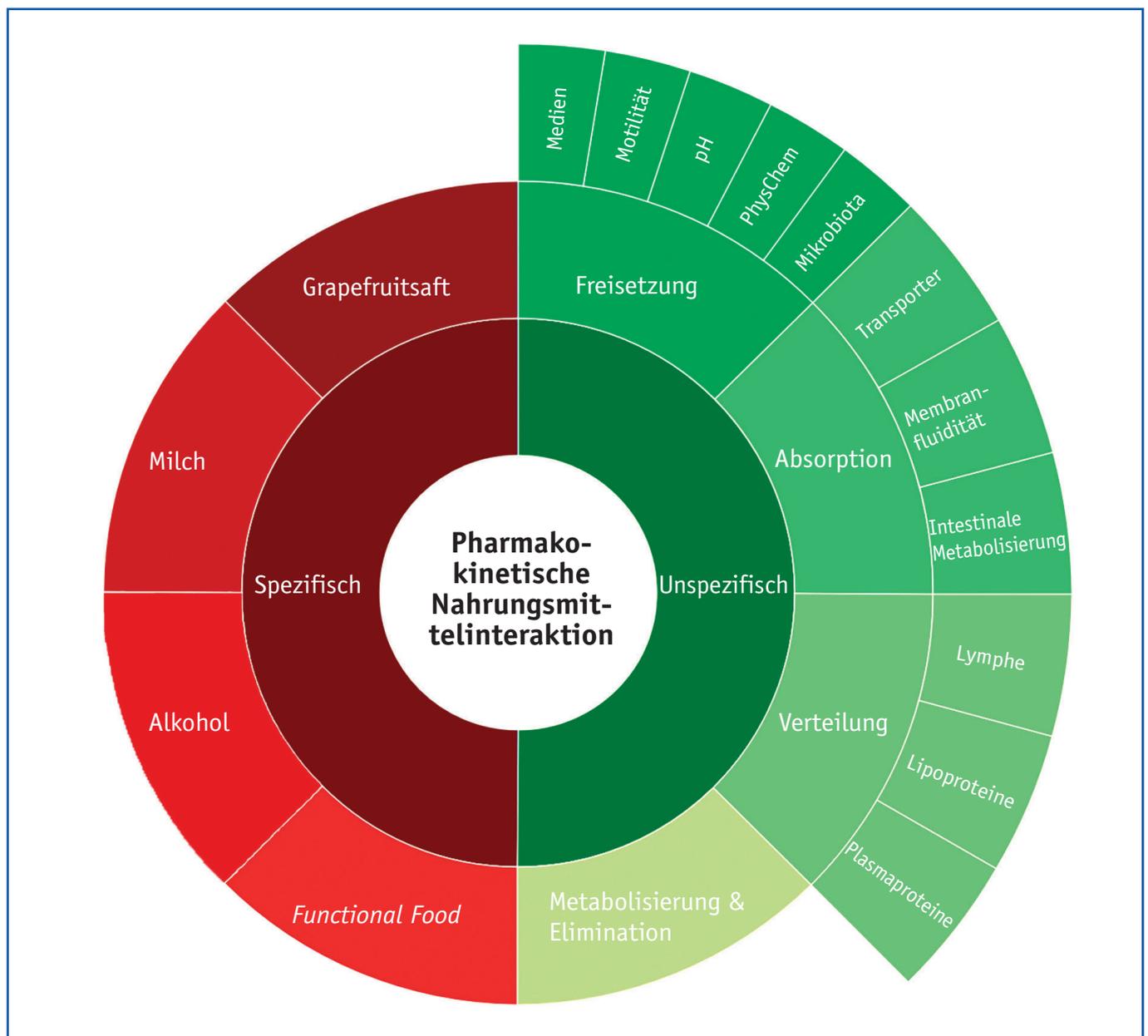


Abbildung 1: Schematische Darstellung der möglichen Interaktionen auf pharmakokinetischer Ebene; modifiziert nach (3); (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Häufig stellen Patienten an den Arzt oder Apotheker die Frage: „Wie soll ich das Medikament einnehmen?“ Die Frage erscheint zunächst banal und der Heilberufler wird der Einfachheit halber auf die Gebrauchsinformation verweisen. Vor dem Hintergrund der zu dem Thema zur Verfügung stehenden Literatur sowie den regulatorischen Anforderungen bei der Zulassung eines Arzneimittels zu der Art der Anwendung erscheint die Beantwortung der Patientenfrage gar nicht mehr so trivial. Für eine korrekte Einnahme des Medikaments kann ein weiterführendes Beratungsgespräch erforderlich werden, um die Ernährungsgewohnheiten des Patienten zu erfassen und entsprechende Hinweise zur Einnahme des Arzneimittels zu vermitteln. Entsprechende Angaben in den Fachinformationen sind allein aus formalen Gründen nicht immer hilfreich und bedürfen dementsprechend weiterer fachlicher Einordnung zur Relevanz möglicher Nahrungsmittelinteraktionen.

Unspezifischer Einfluss von Nahrung auf die Arzneimittelexposition

Die Zufuhr von Nahrung löst vielfältige physiologische Veränderungen im menschlichen Magen-Darm-Trakt aus, was zu unspezifischen Effekten auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels führen kann. Diese im Englischen als *Food Effects* bezeichneten Interaktionen lassen sich in drei Kategorien einteilen (Abbildung 2, (2)) (1):

- kein *Food Effect*: Das Ausmaß der Exposition, also die AUC (= *area under the curve*, Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve), bleibt mit oder ohne Nahrungseinnahme unverändert. Somit kann das Medikament unabhängig von der Mahlzeit eingenommen werden. Jedoch kann die Nahrungsaufnahme die Magenentleerung verlangsamen und in der Folge verzögert sich die Anflutung des Wirkstoffes (t_{max} steigt). Es kommt in diesem Fall zu einem Abflachen der Plasmaspiegelkurve (die Maximalkonzentration c_{max} sinkt).
- positiver *Food Effect*: Die Nahrung erhöht die Exposition und c_{max} steigt an. Dieses Phänomen zeigt sich meist bei Wirkstoffen, die als schlecht wasserlöslich gelten. Häufig wird in diesem Zusammenhang die Einnahme – bis auf begründete Ausnahmen – zur Mahlzeit empfohlen.
- negativer *Food Effect*: Die Einnahme zur Mahlzeit führt zu einer geringeren Bioverfügbarkeit. Für dieses Phänomen kann es unterschiedliche Ursachen geben. Die Nüchtereinnahme ist hier die bevorzugte Art der Anwendung.

Literatur

- 1 Lentz KA. Current methods for predicting human food effect. *AAPS J* 2008; 10(2):282–8. doi: 10.1208/s12248-008-9025-8.
- 2 Weitschies W, Mehnert W. Arzneimittelwirkungen mit der Nahrung. Eschborn: Govi-Verlag; 2014.
- 3 Koziolok M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci* 2019; 134:31–59. doi: 10.1016/j.ejps.2019.04.003.

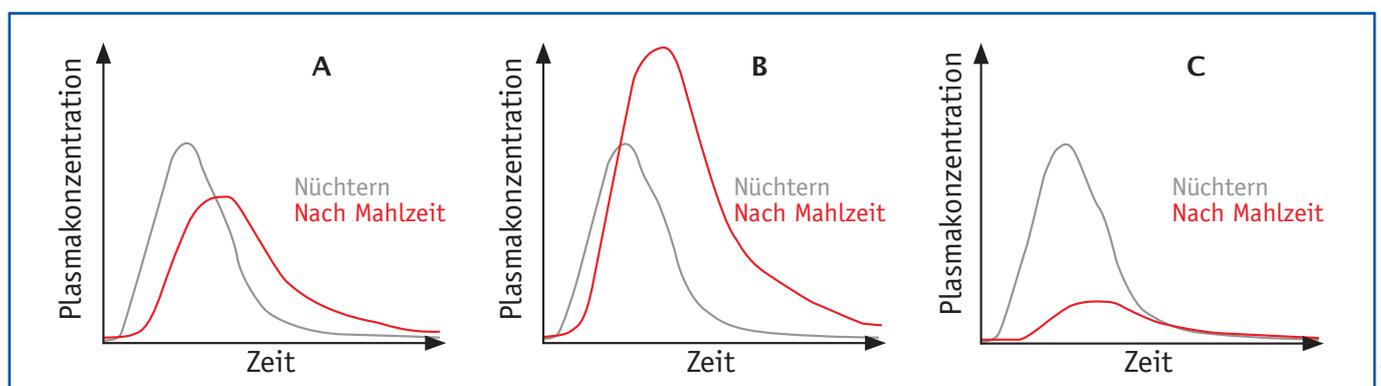


Abbildung 2: Typische Auswirkungen der Einnahme nach einer Mahlzeit auf die Plasmaspiegelverläufe; A) kein Food-Effekt, B) positiver Food-Effekt, C) negativer Food-Effekt; mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach (2).

Gründe für Nahrungsmittelinteraktionen

Die durch Nahrungsaufnahme verursachten unspezifischen Wechselwirkungen sind vielschichtig und multifaktoriell, sodass deren Auswirkungen nicht immer vorhergesagt werden können. Sie können auf einer Verlangsamung der Magenentleerung, einer veränderten Wirkstofffreisetzung (etwa in Folge der erhöhten Sekretion von Galle) sowie einer Veränderung des pH-Wertes im Magen oder im oberen Dünndarm beruhen. Die dadurch ausgelösten Änderungen der Wirkstoffkonzentration im Lumen des Gastrointestinaltraktes können direkten Einfluss auf die Resorption haben. Des Weiteren kann es ebenfalls zu kompetitiven Interaktionen der Wirkstoffe mit Nahrungsbestandteilen um Aufnahme- und Effluxtransporter kommen (2, 3).

Nahrungsmittelinteraktionen und die Konsequenzen in der Praxis

Bei Arzneimitteln ohne *Food Effect* kann in einzelnen Situationen die verlangsamte Freisetzung im Magen-Darm-Trakt durch die Mahlzeit von Bedeutung sein. Beispielsweise sind Analgetika bei Akutschmerzen möglicherweise erst später wirksam. Im Falle von gut wasserlöslichen Wirkstoffen wie bestimmten Analgetika, die in flüssigen Darreichungsformen verfügbar sind (z. B. Metamizol und Tramadol), sollte die Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit, vorzugsweise mit einem Glas Wasser erfolgen, um das physiologische Phänomen der sogenannten Magenstraße zu nutzen. Hierbei wird ein gelöster Arzneistoff zusammen mit der Flüssigkeit zügig aus dem Magen entleert und kann somit schneller aus dem Dünndarm resorbiert werden. In diesem Fall lässt sich die langsamere Entleerung eines Wirkstoffes aus dem Magen zusammen mit dem Speisebrei vermeiden (4). Diese Empfehlung gilt im Übrigen ebenso für orodispersible Tabletten (umgangssprachlich Schmelztabletten), bei denen nach dem Zerfallen im Mund ebenfalls eine ausreichend große Menge an Flüssigkeit getrunken werden sollte (5, 6). Nach neueren Untersuchungen reichen scheinbar zwei Schlucke Wasser, um den Effekt der Magenstraße auszulösen (7, 8). Bei einigen Hypnotika wird in der Fachinformation darauf verwiesen, dass die Einnahme auf vollen Magen den Wirkeintritt verzögert und es zudem zu *Hangover*-Effekten am nächsten Morgen kommen kann (9).

Der positive *Food Effect* wird in der Regel bei Arzneimitteln genutzt, die zwar gut permeabel und somit gut resorbierbar, aber schlecht wasserlöslich sind. Es werden in diesem Fall Plasmakonzentrationen erreicht, die sich gegenüber der Nüchtereinnahme ansonsten nur mit einer deutlich erhöhten Einzeldosis erreichen lassen. Beispielsweise soll das Neuroleptikum Ziprasidon, das im Vergleich zu anderen Atypika Vorteile im Nebenwirkungsprofil zeigt, mit einer mindestens 500 kcal enthaltenden Mahlzeit eingenommen werden. Dies bedeutet im Umkehrschluss jedoch auch, dass es bei nüchterner Einnahme oder bei Mahlzeiten mit deutlich weniger Kalorien zu einem Therapieversagen kommen kann (10). Auch bei eher selten angewandten Pharmaka ist ein Blick auf die Art der Anwendung in der Fachinformation obligat. Atovaquon kann bei Patienten mit Allergie auf das Antibiotikum Cotrimoxazol als Alternative zur Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PjP) angewandt werden. Jedoch ist die Anwendung mit einer fettreichen Mahlzeit notwendig, da durch diese die AUC um das 2,7-Fache gesteigert wird (11).

Im Zulassungsverfahren muss der Antragsteller zur Art der Anwendung Untersuchungen zum Einfluss der Nahrung auf die Pharmakokinetik seines Fertigarzneimittels vornehmen.

- 4 Pal A, Brasseur JG, Abrahamsson B. A stomach road or "Magenstrasse" for gastric emptying. *J Biomech* 2007; 40(6): 1202–10. doi: 10.1016/j.jbiomech.2006.06.006.
- 5 Schmerzlinik Kiel. Migäne-Wissen: Rizatriptan – der Schnelle. Kiel [5.9.2025]. Verfügbar unter: <https://schmerzlinik.de/service-fuer-patienten/migraene-wissen/anfallsbehandlung/rizatriptan/>.
- 6 Swan SK, Alcorn H, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Woll S et al. Pharmacokinetic profile of rizatriptan 10-mg tablet and 10-mg orally disintegrating tablet administered with or without water in healthy subjects: an open-label, randomized, single-dose, 3-period crossover study. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(2):172–8. doi: 10.1177/0091270005284194.
- 7 Grimm M, Rump A, Meilicke L, Feldmüller M, Keßler R, Scheuch E et al. Comparing Salivary Caffeine Kinetics of ¹³C and ¹²C Caffeine for Gastric Emptying of 50 mL Water. *Pharmaceutics* 2023; 15(2):328. doi: 10.3390/pharmaceutics15020328.
- 8 Grimm M, Aude P, Feldmüller M, Keßler R, Scheuch E, Tzvetkov MV et al. Comparing the gastric emptying of 240 mL and 20 mL water by MRI and caffeine salivary tracer technique. *Eur J Pharm Biopharm* 2023; 184:150–8. doi: 10.1016/j.ejpb.2023.01.021.
- 9 Fachinformationen: Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformationen „Atosil® Filmtabletten 25 mg/Atosil Tropfen“, „Atosil® Injektionslösung N“; Mai 2025. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation „Lendormin® 0,25 mg Tabletten“; Juni 2018. Viatrix Healthcare GmbH. Fachinformation „Remestan mite 10 mg Remestan 20 mg“; April 2022.
- 10 Citrome L. Using oral ziprasidone effectively: the food effect and dose-response. *Advances in Therapy* 2009; 26(8):739–48. doi: 10.1007/s12325-009-0055-0.
- 11 Kalbitz S; Wendt R, Lübbert C. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PcP): Prophylaxe in Zeiten der Arzneimittelverknappung. *Dtsch Arztebl* 2020; 117(37): [29]. doi: 10.3238/PersInfek.2020.09.11.07.

Um ein *Worst-Case-Szenario* zu simulieren, wird in vielen Fällen ein fettreiches und hochkalorisches Frühstück mit insgesamt 800 bis 1000 kcal und einem Kalorienanteil aus Fett von über 50 % (Abbildung 3) genutzt (2). Dieses beruht auf Empfehlungen der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zur Durchführung von pharmakokinetischen Studien zum Nahrungsmiteleinfluss. Zusätzlich wird eine zweite Testmahlzeit mit gesamt 400 bis 500 kcal und einem Kalorienanteil aus Fett von 25 % empfohlen (3). Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite verzichtet man aus Gründen der Arzneimittelsicherheit in der Regel auf eine Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln, da es durch hohe intra- und interindividuelle Variabilität zu unvorhersehbaren Blutspiegelschwankungen kommen kann. Beispielsweise sind bei einer kalorien- und fettreichen Mahlzeit AUC und C_{max} des Antiandrogens Abirateron bei gesunden Probanden um das 10- bzw. um das 17-Fache gegenüber Nüchtereinnahme erhöht (12). Auch bei anderen Zytoralia wie etwa den Tyrosinkinase-Inhibitoren Cabozantinib, Nilotinib und Pazopanib ist aus diesem Grund eine nüchterne Einnahme gefordert (13). Folglich sollte das Arzneimittel in der Regel frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen und zudem für mindestens eine Stunde nach Einnahme keine Nahrung aufgenommen werden. Bei Abirateron findet sich bei den meisten, jedoch nicht bei allen Präparaten, der zusätzliche Einnahmehinweis auf leeren Magen (Stand: Juli 2025). Dies hat den Hintergrund, dass selbst die Einnahme des

12 Chien C, Smith M, Porre P de. Effect of Food on Abiraterone Pharmacokinetics: A Review. *Int. J. Pharmacokinet.* 2017; 2(3):183–93. doi: 10.4155/ijpk-2016-0026.

13 Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie. Übersicht zu den Einnahmezeitpunkten von derzeit in der EU- und den USA zugelassenen oralen Krebsmedikamenten. Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.orale-krebs-therapie.de/fuer-fachkreise/beratungs-tools/>.



Abbildung 3: Darstellung eines typischen Frühstücks (1000 kcal, davon rund 500 kcal aus Fett), das in Studien zur Untersuchung von Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Nahrung verwendet wird; KI-generiert mithilfe von Canva in Anlehnung an (2).

Arzneimittels zwei Stunden nach einer Mahlzeit noch zu einer deutlich höheren AUC führt (12). Hier sollte regulatorisch eine einheitliche Sprachregelung für alle Abirateronhaltigen Fertigarzneimittel vorgegeben werden.

Doch was ist ein Anhaltspunkt für einen leeren Magen außer am frühen Morgen nach der Nachtruhe?

Die Frage, wann der Magen wieder als nüchtern betrachtet werden kann, wurde in verschiedenen nuklearmedizinischen und MRT-Untersuchungen geprüft. Diese haben zeigen können, dass gesunde Probanden für eine vollständige Magenentleerung der oben erwähnten kalorien- und fettreichen Testmahlzeit mehr als sechs Stunden benötigen (14). Selbst nach einem leichten Frühstück von nur 255 kcal, was lediglich der Hälfte der fettarmen Testmahlzeit entspricht, können sich zwei Stunden nach Verzehr noch immer bis zu 60 % dieser Mahlzeit im Magen befinden (15). Als grobe Orientierung sind mittlere Magenentleerungszeiten von etwa 2 bis 4 kcal pro Minute zu veranschlagen (16). Bei Patienten mit Gastroparese – etwa infolge erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte oder einer Parkinson-Erkrankung – kann sich die Magenverweildauer zusätzlich verlängern. Ähnliche Effekte können bei bestimmten Medikamenten wie etwa Opioiden oder GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet werden.

Es ist davon auszugehen, dass bei vielen Patienten, die im Tagesverlauf neben den drei Hauptmahlzeiten zusätzliche Zwischenmahlzeiten konsumieren, der Nüchternzustand überhaupt nicht erreicht wird. Dies schließt jegliche Kalorienzufuhr, also auch flüssige Nahrung wie Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (sogenannte Astronautenkost) mit ein. Problematisch ist dies vor allem für Arzneimittel, die mehr als einmal am Tag eingenommen werden müssen. Erfolgt die Einnahme jedoch nur einmal täglich, so bietet sich hier vor allem der frühe Morgen (eine Stunde vor dem Frühstück) als idealer Zeitpunkt an. Soll eine andere Tageszeit gewählt werden oder ist eine zweite Einnahme des Arzneimittels am Tag notwendig, so sollte die vorhergehende Mahlzeit von der Kalorienzahl und dem Fettanteil begrenzt sein, damit nach der zweistündigen Karenz der Magen weitgehend leer und die entsprechende Wechselwirkung mit der Nahrung vermieden werden kann. Im Abschnitt „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation finden sich die Änderungen der pharmakokinetischen Parameter in Abhängigkeit der Testmahlzeiten. Diese geben einen Hinweis auf das Ausmaß der Nahrungsmittelleffekte und deren mögliche Konsequenzen.

Ein negativer *Food Effect* wird in der Regel umgangen, indem der Patient sein Medikament möglichst nüchtern einnimmt. Nur in ganz wenigen Fällen wird der negative *Food Effect* wie im Falle des Blasen-spasmodikums Trosipiumchlorid therapeutisch genutzt. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion soll Trosipiumchlorid im Sinne einer Dosisanpassung mit der Mahlzeit eingenommen werden, da dies die Bioverfügbarkeit verringert (17). Hier sinken nach einer fettreichen Mahlzeit die mittleren c_{max} und AUC-Werte auf 15–20 % der Werte im Nüchternzustand. Nicht nur eine fettreiche Mahlzeit hat solche Auswirkungen, sondern auch eine niederkalorische Mahlzeit von 500 kcal und 25 % Fettanteil. Beim Fertigarzneimittel Cobenfy handelt es sich um ein Antipsychotikum mit einem neuartigen Wirkansatz. Es enthält eine Fixkombination aus zwei Wirkstoffen: Xanomelin und Trosipiumchlorid. Xanomelin ist ein Agonist an zentralen wie peripheren muskarinischen Acetylcholinrezeptoren und ist für den antipsychotischen Effekt verantwortlich. Um den peri-

14 Koziol M, Grimm M, Garbacz G, Kühn J-P, Weitschies W. Intragastric volume changes after intake of a high-caloric, high-fat standard breakfast in healthy human subjects investigated by MRI. *Mol Pharm* 2014; 11(5):1632–9. doi: 10.1021/mp500022u.

15 Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol* 2008; 36(1):44–54. doi: 10.2967/jnmt.107.048116.

16 Calbet JA, MacLean DA. Role of caloric content on gastric emptying in humans. *J Physiol* 1997; 498 (Pt 2)(Pt 2):553–9. doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp021881.

17 Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH. Fachinformationen „Spasmex® 10 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten“, „Spasmex® 5 mg Tabletten“; März 2021.

pheren cholinergen Nebenwirkungen zu begegnen, wird Trosipiumchlorid als Antagonist eingesetzt. Der amerikanischen Fachinformation ist zu entnehmen, dass selbst bei niederkalorischer Mahlzeit die Bioverfügbarkeit des Trosipiumchlorids vergleichbar der fettreichen Mahlzeit sinkt und somit eine nüchterne Einnahme geboten ist (18).

Aus Gründen der Adhärenz kann es in der klinischen Praxis sinnvoll sein, die Einnahme von bestimmten Arzneimitteln wie Schilddrüsenhormonen zur Substitution bei Hypothyreose von den Herstellerempfehlungen abweichend zu gestalten. Eine Einnahme zu konstanten Bedingungen – etwa in den späten Abendstunden oder mit einem leichten Frühstück – kann dabei durch eine individuelle Dosisanpassung anhand laborchemischer Parameter und der Beobachtung der Verträglichkeit begleitet werden (19). Für Levodopahaltige Arzneimittel gestaltet sich die strikte Einhaltung der Einnahmenvorgaben gemäß Fachinformation in der klinischen Praxis häufig als herausfordernd. Die intestinale Resorption von Levodopa kann durch eine kompetitive Konkurrenz mit anderen Nahrungsamino-säuren an den aktiven Aminosäure-Transportern vermindert werden (20). Um *On- und Off-Phänomene* zu reduzieren, sollte dementsprechend die Proteinzufuhr tagsüber geringgehalten und proteinreiche Mahlzeiten auf den Abend verlegt werden (21).

Besonderheiten von monolithischen Arzneiformen

Der Magen hat die Funktion eines Speicherorgans, in dem der Nahrungsbrei durchmischt, vorverdaut und in kleinen Portionen in den Zwölffingerdarm abgegeben wird. Dabei werden üblicherweise größere Partikel vom Magenpförtner zurückgehalten, was als *Gastric Sieving* bezeichnet wird. Monolithische Arzneiformen, die im Magen nicht zerfallen und daher unverändert weitertransportiert werden (z. B. magensaftresistent überzogene Tabletten oder bestimmte Retardtabletten), können nur durch intensive Kontraktionen entleert werden, die während der Phase III des die Motilität im nüchternen Zustand beeinflussenden migrierenden motorischen Komplexes (MMC) stattfinden. Die einzelnen Phasen der Nüchternmotilität sind in Abbildung 4 (2) schematisch dargestellt. Die Phase III dient der sogenannten „motorischen Reinigung“ des Magens und während dieser werden nicht verdauliche Bestandteile sowie Fremdkörper aus dem Magen entfernt. Da der MMC nur im Nüchternzustand abläuft, können große, monolithische Arzneimittel bei Einnahme auf einen noch gefüllten Magen zum Teil über Stunden im Magen zurückgehalten werden. Wenn ein Patient über den Tag hinweg regelmäßig isst, kann es im Extremfall dazu kommen, dass sämtliche über den Tag eingenommenen Tabletten erst in den frühen Morgenstunden des Folgetages mit dem Wiedereintreten des Nüchternzustandes aus dem Magen entlassen werden (2, 22).

Was heißt „Einnahme auf nüchternen Magen“?

Neben kalorienreichen Mahlzeiten können auch Getränke, die Energieträger wie Kohlenhydrate, Fette oder Proteine enthalten, zur Unterbrechung des Nüchternzustandes im Magen führen. Hierzu zählen Milch, Cola oder Apfelsaft; selbst zuckerhaltige Lutschpastillen sind zu berücksichtigen (23).

Insbesondere bei magensaftresistent überzogenen monolithischen Arzneiformen, bei denen der Wirkstoff erst im Dünndarm freigesetzt wird, kann jegliche Beeinflussung der Magenverweildauer die Pharmakokinetik verändern. Weniger problematisch ist es bei retar-

18 Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information „Cobenfy“; September 2024.

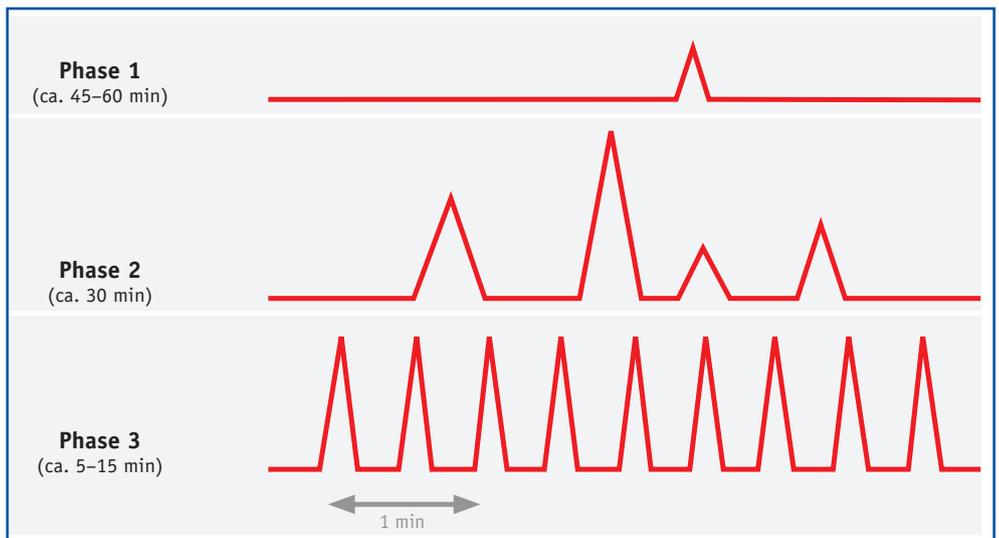
19 Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. JAMA 1995; 273 (10):808–12.

20 Smollich M, Podlogar J. Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020.

21 Pincus JH, Barry K. Influence of dietary protein on motor fluctuations in Parkinson's disease. Arch Neurol 1987; 44 (3): 270–2. doi: 10.1001/archneur.1987.00520150026014.

22 Mey C de, Meineke I. Prandial and diurnal effects on the absorption of orally administered enteric coated 5-aminosalicylic acid (5-ASA). Br J Clin Pharmacol 1992; 33(2):179–82. doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04021.x.

23 Kircher W. Arzneiformen richtig anwenden. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2016.



© Govi 2014

Abbildung 4: Die wesentlichen Phasen der Nüchternmotilität des Magens, die zusammen den migrierenden motorischen Komplex (MMC) bilden; mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach (2).

dierten Matrixtabletten. In den meisten Fällen ist der Wirkstoff hier in ein Polymergerüst eingebettet und wird durch Erosion oder Diffusion – bereits im Magen beginnend – sukzessive freigesetzt, sodass dieser im Darm resorbiert werden kann (20). Als Beispiele seien Retardarzneimittel mit Darifenacin, Doxazosin oder Oxycodon/Naloxon aufgeführt.

Spezifischer Einfluss von Nahrung auf die Arzneimittelexposition

Neben den unspezifischen Faktoren können bestimmte Inhaltsstoffe von Lebensmitteln ebenso spezifische Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auslösen.

Polyvalente Kationen wie Kalzium und Magnesium sind in Milch, Milchprodukten sowie in Mineralwässern enthalten. Diese mehrwertigen Kationen können mit zahlreichen Wirkstoffen schwerlösliche Chelatkomplexe bilden, was schlussendlich zu einer unzureichenden Resorption führt. Die Bioverfügbarkeit des Fluorchinolonantibiotikums Ciprofloxacin wird beispielsweise durch Milch und Milchprodukte um 30 % reduziert (24). Interessanterweise ist selbst Leitungswasser nicht immer unproblematisch. In Regionen mit besonders hartem Wasser ist der Gehalt an Kalzium höher als in manchen Mineralwässern. Hier kann es bei bestimmten Wirkstoffen wie Bisphosphonaten sinnvoll sein, auf Mineralwasser mit niedrigem Kalziumgehalt auszuweichen (20). Besonders empfindlich ist die Resorption gegenüber mehrwertigen Kationen im Falle des Thrombopoetin-Rezeptoragonisten Eltrombopag. Durch die Einnahme zusammen mit einer kalziumreichen Mahlzeit reduzieren sich die AUC und C_{max} um 75 % bzw. 79 %. Allein Lebensmittel mit einem niedrigen Kalziumgehalt können ohne Probleme verzehrt werden. Darunter werden solche mit einem Kalziumgehalt unter 50 mg verstanden (25).

Es gibt aber auch die Besonderheit, Arzneimittel mit den Mahlzeiten, am besten mit Milch einzunehmen wie etwa bei Acitretin-haltigen Fertigarzneimitteln. Um eine Komplexbildung mit der potenziell vorhandenen Komedikation auszuschließen, sollte die Einnahme analog zum Vitamin-A-Derivat Alitretinoin besser nur mit einer Hauptmahlzeit erfolgen (26).

Von Bedeutung für die Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit Kaffee oder anregenden Tees ist das darin enthaltende Koffein (20). Koffein wird in der Leber über das Enzym CYP1A2 metabolisiert. Es gibt verschiedene Arzneistoffe, die ebenfalls über CYP1A2 ver-

24 Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50(5 Pt 1):498–502. doi: 10.1038/clpt.1991.174.

25 Novartis Pharma GmbH. Fachinformation „Revolade® Filmtabletten“, „Revolade® 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“; Juni 2025.

26 Fachinformationen: PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformationen „Neotigason® 25, Hartkapseln“; August 2024. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation „Toctino 10 mg Weichkapseln, Toctino 30 mg Weichkapseln“; Januar 2024.

stoffwechselt werden. Im Sinne einer kompetitiven Hemmung kann der Metabolismus von CYP1A2-Substraten bei gleichzeitiger Koffeinzufuhr verlangsamt sein, was sich in einem Anstieg des Plasmaspiegels äußern kann. Besonders hervorzuheben ist diesbezüglich das atypische Neuroleptikum Clozapin, das in der antipsychotischen Therapie eine Ausnahmestellung innehat. Clozapin ist ein Substrat von CYP1A2 und verfügt über ein enges therapeutisches Fenster. Aus diesem Grund sollten die Plasmaspiegel regelmäßig durch ein sogenanntes „Therapeutisches Drug Monitoring“ (TDM) überwacht werden (27). Bei stabilen Plasmaspiegeln sollten die Patienten angehalten werden, ihren Kaffeekonsum konstant zu halten (28). Zusätzlich ist im Zusammenhang mit dem Verzehr von Brokkoli ein CYP1A2-induzierender Effekt bekannt. In einer Studie verzehrten die Probanden hierfür über zwölf Tage täglich 500 g Brokkoli (29).

Tannine sind pflanzliche Gerbstoffe, die im Kaffee und im Tee aus Zubereitungen der Stammpflanze *Camellia sinensis* (z. B. schwarzer oder grüner Tee) in relevanten Mengen enthalten sind. Sie können mit einer Reihe von stickstoffhaltigen, basischen Psychopharmaka wie Promethazin oder Risperidon schwer lösliche Komplexe bilden. Diese können die Resorption mindern und so im schlimmsten Fall zu einem Therapieversagen führen (20, 30).

Die Wechselwirkung von Grapefruitsaft mit Arzneimitteln wurde bereits vor mehr als 50 Jahren entdeckt. Der Interaktionsmechanismus beruht darauf, dass Inhaltsstoffe des Grapefruitsaftes, besonders Naringin, mit dem Enzym CYP3A4 in der Darmmukosa eine kovalente Bindung eingehen, wodurch die metabolische Aktivität irreversibel aufgehoben und somit der *First-Pass*-Effekt der jeweiligen Arzneistoffe gemindert wird. Dies bedeutet, dass ein zeitlicher Abstand zwischen Arzneimittelaufnahme und Konsum des Saftes dieser Wechselwirkung nicht vorbeugt. Über CYP3A4 wird der Großteil der heute genutzten Arzneistoffe verstoffwechselt. In bestimmten Fällen können toxische Effekte bei Substraten dieses Enzyms auftreten. Bekannte Beispiele sind Simvastatin (Rhabdomyolyse), Domperidon (*Torsade-de-pointes*-Arrhythmien), Oxycodon (Atemdepression) oder Ciclosporin (Nephrotoxizität). Ähnliche CYP3A4-inhibierende Effekte können auch von anderen Zitrusfrüchten wie etwa der Pomelo, einem Kreuzungsprodukt aus Grapefruit und Pampelmuse, sowie von Bitterorangen ausgehen (31).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Im Falle von pharmakodynamischen Nahrungsmittelinteraktionen wird die Wirkung bestimmter Arzneistoffe durch einzelne Bestandteile der Nahrung unmittelbar beeinflusst. Diese sind im Gegensatz zu pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen seltener und nur in wenigen Fällen von klinischer Bedeutung. Relevant werden sie besonders dann, wenn die Patienten ihre Ernährungsgewohnheiten auf drastische Weise ändern. Beispielsweise wurde über lange Zeit empfohlen, unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon auf Vitamin-K-reiche Lebensmittel zu verzichten. Da jedoch die Resorption interindividuellen Schwankungen unterliegt und zudem die Darmflora nicht unerheblich zur Vitamin-K-Versorgung beiträgt, ist die früher propagierte, gemüsearme „Marcumar-Diät“ nicht mehr zeitgemäß, solange es nicht zu stark einseitigen Ernährungsumstellungen kommt (32).

27 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02):9–62. doi: 10.1055/s-0043-116492.

28 Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Benítez J. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(4):311–6. doi: 10.1097/00004714-199808000-00011.

29 Kall MA, Vang O, Clausen J. Effects of dietary broccoli on human in vivo drug metabolizing enzymes: evaluation of caffeine, oestrone and chlorzoxazone metabolism. *Carcinogenesis* 1996; 17(4):793–9. doi: 10.1093/carcin/17.4.793.

30 Aki H, Ohta M, Fukusumi K, Okamoto Y. Evaluation of Compatibility of Risperidone with Soft Drinks and Interactions of Risperidone with Tea Tannin using Isothermal Titration Microcalorimetry. *Iryo Yakugaku (Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences)* 2006; 32(3):190–8. doi: 10.5649/jjphcs.32.190.

31 Wille H. Arzneimittelinteraktionen durch Grapefruitsaft. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2014; 41:16-19.

32 Biesalski H-K. Ernährungsmedizin: Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/ebooks/934983>.

Zu den eher bekannteren pharmakodynamischen Nahrungsmittelinteraktionen gehören ein erhöhter Konsum von Kaffee und sonstigen koffeinhaltigen Lebensmitteln sowie übermäßiger Alkoholkonsum. Hier kann es zu verschiedenen Wechselwirkungen sowohl auf ZNS- als auch auf vegetativer Ebene kommen (20, 33).

Unter der Therapie mit dem Reserveantidepressivum Tranylcypromin muss eine strikte Diät eingehalten werden. Tranylcypromin ist ein nichtselektiver, irreversibler Hemmer der Monoaminoxidase. Die Zufuhr biogener Amine kann zu Bluthochdruckkrisen führen, da deren Abbau blockiert wird („Cheese-Effekt“) (34).

Anmerkungen zur praktischen Einnahme von Medikamenten und Änderungen in den Essgewohnheiten

Es ist grundsätzlich vorteilhaft, Medikamente stets zu den gleichen Bedingungen in Abhängigkeit zur Mahlzeit einzunehmen, wie es zum Beispiel für Blutdrucksenker empfohlen wird (35). Zudem ist es wichtig Arzneimittel mit einer ausreichend großen Menge Flüssigkeit in Form von etwa 250 ml Leitungswasser einzunehmen. Wird aus Bequemlichkeit oder Unkenntnis das Arzneimittel nur mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen, verzögert sich das Auflösen fester Darreichungsformen im Magen und es besteht das Risiko, dass das Arzneimittel in der Speiseröhre für Stunden hängen bleibt, insbesondere in liegender Körperhaltung (36). Einzelne Wirkstoffe wie etwa die Bisphosphonate haben das Potenzial gefährliche Ösophagusulzerationen zu verursachen (37).

Es sei darauf hingewiesen, dass jedwede drastische Änderung im Essverhalten (z. B. Fastenzeit) zu veränderten Plasmaspiegeln führen und somit deutliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels haben kann. Auch zu berücksichtigen ist der im klinischen Alltag doch häufig vom *Homesetting* abweichende Tagesablauf der Ausgabe der Hauptmahlzeiten, was manchmal zu unfreiwilligem Intervallfasten führen kann, wenn das Abendbrot gegen 17 Uhr und das Frühstück erst am nächsten Morgen um 7 bis 8 Uhr verteilt wird.

Zusammenfassung

Wechselwirkungen von Mahlzeiten und Nahrungsbestandteilen mit Arzneimitteln sind ein im Alltag in ihrer Bedeutung häufig unterschätztes Problem. Dies gilt sowohl für den Patienten als auch für den Verordner. Zudem sind die Angaben in den Gebrauchsinformationen nicht selten zu unbestimmt oder vielschichtig und bedürfen daher der zusätzlichen Beratung durch Fachpersonal. Die Interaktionen können sowohl von unspezifischer als auch spezifischer Natur sein. Kenntnisse über die einzelnen Mechanismen der jeweiligen Interaktion zwischen Nahrung und Arzneimittel sind unabdingbar für die Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Im dargestellten Beitrag sind einige wichtige, aber bei weitem nicht alle infrage kommenden Nahrungsmittelinteraktionen mit Arzneimitteln beschrieben. Es ist daher zwingend erforderlich, bei der Auswahl eines Medikamentes stets einen Blick in die Fachinformation zu werfen. Sollten hier spezifische Forderungen in Bezug auf die Art der Anwendung gestellt werden, müssen diese in den Kontext der Essgewohnheiten des Patienten gesetzt und dieser detailliert beraten werden. Im Bedarfsfall können zudem weitergehende Recherchen notwendig sein.

33 Loeliger B. Coffein. *Pharma-Kritik* 2022; 43(6):PK1183.

34 Berlin I, Zimmer R, Cournot A, Payan C, Pedarriosse AM, Puech AJ. Determination and comparison of the pressor effect of tyramine during long-term moclobemide and tranylcypromine treatment in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46(3):344–51. doi: 10.1038/clpt.1989.149.

35 Radermacher J. Blutdruckeinstellung. *Gefäßchirurgie* 2022; 27(6):472–80. doi: 10.1007/s00772-022-00898-x.

36 Osmanoglou E, van der Voort IR, Fach K, Kosch O, Bach D, Hartmann V et al. Oesophageal transport of solid dosage forms depends on body position, swallowing volume and pharyngeal propulsion velocity. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16(5):547–56. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00541.x.

37 Groen PC de, Lubbe DF, Hirsch LJ, Dafotis A, Stephenson W, Freedholm D et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335(14):1016–21. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass in den letzten drei Jahren bis heute eine berufliche Verbindung zur Fresenius Kabi Deutschland GmbH bestand, im Rahmen von Vortragstätigkeiten zum Thema „Arzneimittelgabe über enterale Sonden“. Es besteht ein potenzieller Interessenkonflikt im Zusammenhang mit der vorliegenden Veröffentlichung.

Holger Petri

Alzheimer-Antikörper Lecanemab – nun also doch?

Entgegen seiner früheren Haltung hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA dem öffentlichen Druck nachgegeben und im November 2024 die Zulassung des Amyloid-Antikörpers Lecanemab (Leqembi) zur Alzheimer-Behandlung empfohlen, was aber nicht zur Zulassung führte, sondern zu einer weiteren Runde von Rückfragen der EU-Kommission. Erst nach deren Beantwortung erteilte sie im April 2025 die Marktzulassung, wenn auch unter erheblichen Auflagen. Kritische Stimmen halten dies weiterhin für eine Fehlentscheidung, da Art und Schweregrad der Nebenwirkungen den klinischen Nutzen nicht aufwiegen.

Der gentechnisch in Ovarialzellen des Chinesischen Zwerghamsters (CHO-Zellen) hergestellte humanisierte murine Antikörper Lecanemab verhindert die Ablagerung von Beta-Amyloid in betroffenen Hirnarealen von Patienten mit Alzheimer-Demenz. Nach einem mehr als holprigen Verfahren von der EU-Kommission zugelassen (1), steht er als Handelspräparat Leqembi auch in Deutschland zur Verfügung. Aber keineswegs allen Alzheimer-Patientinnen und -Patienten.

Zunächst müssen sich Patientinnen und Patienten in einem sehr frühen Stadium der Alzheimer-Erkrankung befinden, also noch nicht die typische Symptomatik haben. Das zu erkennen, ist eine Herausforderung, da zur Diagnose-Sicherung aufwendige Kognitionstests durchgeführt werden müssen, was nur spezialisierte Praxen und Zentren beherrschen, sowie Untersuchungen des Liquors und/oder Bildgebung des Gehirns mit Magnetresonanztomografie (MRT) oder, noch besser, mit Amyloid-PET/CT. Auch nach dieser Diagnose-Sicherung darf Lecanemab noch nicht eingesetzt werden. Vorab ist eine genetische Analyse der ApoE-ε4-Konstellation erforderlich. Das auch als Risikogen bezeichnete ApoE-ε4 erhöht die Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer zu erkranken. Nur Patienten ohne oder mit einer Kopie des ApoE-ε4-Gens kommen für die Behandlung infrage. Bei zwei Kopien ist die Behandlung ausgeschlossen, da zudem bei ApoE-ε4-Homozygoten die typischen Nebenwirkungen (siehe unten) häufiger und schwerer sind als bei Heterozygoten und Nichtträgern.

Sobald die Indikation zum Einsatz von Lecanemab gesichert ist, müssen therapiebegleitende MRT-Untersuchungen zur Detektion von Nebenwirkungen erfolgen, zunächst alle drei Monate, bei auffälligen Befunden ein- oder zweiwöchentlich. Angesichts der bestehenden Belastungen des Gesundheitssystem eine praktisch kaum zu realisierende Vorgehensweise. Ganz abgesehen von der erheblichen Belastung für den Patienten, die laut Definition bisher nichts oder kaum etwas von der Erkrankung spüren.

Warum diese restriktiven Anforderungen an Diagnostik und Überwachung? Es ist das kritisierte Missverhältnis zwischen geringem klinisch-therapeutischem Effekt und erheblichem Nebenwirkungsrisiko. Bei 13 % der Studienteilnehmer verursachte Lecanemab begrenzte Hirnschwellungen (Hirnodeme). Bei jedem sechsten Patienten traten Blutungen in bestimmten Hirnarealen auf. Glücklicherweise waren diese als ARIA bezeichneten Störungen in der Mehrzahl der Fälle nur im MRT nachweisbar und verursachten wenig klinische Symptome. Bei rund 3 % der Studienteilnehmer ging die durch Lecanemab verursachte Hirnschwellung jedoch mit Kopfschmerzen, Sehstörungen und Verwirrtheit einher. Bei knapp 1 % trat eine große Hirnblutung mit zum Teil schweren neurologischen Symptomen auf.

Mühlbauer, B.

Literatur

- 1 European Commission. Commission authorises medicine for treatment of early Alzheimer's disease. Press Release; 15.4.2025. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/newsroom/sante/items/879055/en>.

ARIA als unerwünschte Wirkung dieses therapeutischen Prinzips sind nicht neu. Bereits von den beiden anderen gegen Beta-Amyloid gerichteten monoklonalen Antikörpern Aducanumab und Donanemab ist diese möglicherweise invalidisierende oder lebensbedrohliche Nebenwirkung bekannt. Aducanumab wurde nach kurzer Zeit wieder vom Markt genommen. Ob Donanemab die Zulassungshürde der EMA schaffen wird, bleibt abzuwarten.

Die Alzheimer-Demenz stellt zweifellos eine schwerwiegende Erkrankung dar, für die bislang keine wirksame Therapie verfügbar ist. Die auf Beta-Amyloid abzielende Antikörperstrategie erscheint plausibel und zeigt auf der Ebene von Surrogatparametern eine nachweisbare Wirksamkeit. Vielleicht wären die genannten Nebenwirkungen vertretbar, besäße Lecanemab eine patientenrelevante Effektivität. Der Blick auf die Daten ist eher ernüchternd.

Für die klinische Verbesserung durch Lecanemab wird eine Verringerung im Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-SB) angeführt, ein 18-Punkte-Score für die Bewertung der kognitiven Funktionen. Der durchschnittliche Baseline-Score von 3,2, entsprechend einer milden kognitiven Beeinträchtigung, verschlechterte sich innerhalb von 18 Monaten auf 4,86 unter Placebo und auf 4,41 unter Lecanemab (2). Der relative Unterschied von 0,45 ist nur knapp die Hälfte dessen, was typischerweise als von den Patienten wahrgenommener klinischer Effekt angenommen wird (3). Dass der klinische Effekt selbst im Vergleich, zu dem am häufigsten bei M. Alzheimer eingesetzten Acetylcholinesterase-Inhibitor Donepezil enttäuschend ist, wurde in einem früheren AVP-Artikel beschrieben (4).

Ob sich der Effektunterschied zwischen Lecanemab und Placebo bei längerfristiger Anwendung vergrößert, müssen aktuelle und zukünftige Studien erst noch erweisen. Bis auf weiteres ist die Ärzteschaft gut beraten, bei Menschen, die an frühem M. Alzheimer erkrankt sind oder dies befürchten, die Erwartungen an die β -Amyloid-Antikörper zu dämpfen und das aufwendige Procedere sowie Nutzen-Risiko-Verhältnis nüchtern zu erläutern. Vordringlich, vermutlich für die Mehrheit der Patienten, ist die Vermittlung der Information, dass diese therapeutische Strategie bei bereits relevanter klinischer Symptomatik nicht mehr infrage kommt.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

2 van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.

3 Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, Delmar P, Pross N, Qin S et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2023; 10(1):9–18. doi: 10.14283/jpad.2022.102.

4 Mühlbauer B. Alzheimer-Antikörper erhält keine Zulassung – ein patientenorientierter Beschluss der EMA. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2024; 51(2):176–8.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer

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?

Verloren, aber nicht unersetzlich? – Vom Umgang mit fehlenden Daten

Rückblick: Per-protokoll, As-treated oder Intention-to-treat: Was machen wir mit den „Abtrünnigen“?

In Studien weichen Teilnehmer häufig von den geplanten Therapieschemata ab. Diese Abweichungen können durch Patientenmerkmale bedingt sein, die gleichzeitig den Krankheitsverlauf oder die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels beeinflussen (z. B. vorbestehende Allergien). Bei einer Intention-to-treat (ITT)-Analyse werden Studienteilnehmer auch dann entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung ausgewertet, wenn sie die Studienmedikation nicht wie vorgesehen einnahmen. Dadurch bleibt die durch die Randomisierung erzeugte Strukturgleichheit von Kontroll- und Interventionsgruppe erhalten. Bei As-treated (AT)- oder Per-protocol (PP)-Analysen ist dagegen nicht gewährleistet, dass die ausgewerteten Gruppen strukturgleich sind. Die Aussagesicherheit von AT- und PP-Analysen ist deshalb geringer als die Aussagesicherheit von ITT-Analysen.

Im Beispiel unserer [Artikelserie](#) möchten Sie herausfinden, ob die medizinische Handcreme Supersoft das Risiko für Handekzeme bei Pflegepersonal stärker reduziert als in Drogerien erhältliche Handcremes. Dafür führen Sie eine kontrollierte randomisierte Studie durch, in der sie die Teilnehmer zufällig einer von zwei Behandlungen zuteilen¹: Die Studienteilnehmer tragen dreimal täglich entweder Supersoft (Interventionsgruppe) oder ihre bisher genutzte Handcreme (Kontrollgruppe) auf. Durch die Randomisierung haben Sie (tendenziell) strukturgleiche Kontroll- und Vergleichsgruppen erreicht, beispielsweise hinsichtlich der Häufigkeit vorbestehender Allergien. Damit diese Strukturgleichheit erhalten bleibt, wollen Sie eine Intention-to-treat (ITT)-Analyse durchführen: Sie möchten alle Studienteilnehmer entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung auswerten („once randomized, always analyzed“ bzw. „analysiert wie randomisiert“). Sie laden deshalb alle 16 Teilnehmer ein Jahr nach Studienbeginn zur Abschlussvisite ein, auch diejenigen, die ihre zugeteilte Handcreme nicht wie vorgesehen benutzen.

Das Ergebnis der Abschlussvisite ist in Abbildung 1 dargestellt und scheint eindeutig für die Handcreme Supersoft zu sprechen: In der Abschlussvisite weist kein Patient der Interventionsgruppe, aber fast 30 % der Kontrollgruppe ein Handekzem auf. Wo könnte hier der Haken sein?

Einhart, N.

Mathes, T.

¹ Bei diesem Gedankenexperiment klammern wir statistische Fragen zur Errechnung der geeigneten Stichprobengröße ebenso aus wie die notwendige Bewilligung Ihrer Studie durch die Ethikkommission.

	Intervention (Supersoft Handcreme)	Kontrolle (bisherige Handcreme)
Hautbefund in der Abschlussvisite		
	 Patienten mit Handekzem	 Patienten ohne Handekzem

Abbildung 1: Zur Abschlussvisite erscheinen zwölf Studienteilnehmer. Bei der Untersuchung wird festgestellt, dass in der Interventionsgruppe kein Teilnehmer ein Handekzem aufweist, während in der Kontrollgruppe bei zwei Teilnehmern ein Handekzem besteht.

Offensichtlich sind nicht alle Teilnehmer ihrer Einladung zur Abschlussvisite gefolgt. Bei 25 % der Studienteilnehmer wissen Sie deshalb nicht, ob bei ihnen zum Studienende ein Handekzem bestand. Es sind viele Gründe denkbar, warum Untersuchungsdaten fehlen. Denkbar sind beispielsweise folgende Szenarien:

1. Der Studienassistent war erkrankt und geplante Untersuchungen sind ausgefallen.
2. Studienteilnehmer haben aufgrund allergischer Reaktionen nicht nur die Studienmedikation abgesetzt, sondern ihre Teilnahme gänzlich abgebrochen.
3. Studienteilnehmer konnten nicht kontaktiert werden, weil sie den Arbeitsplatz gewechselt haben.

Fehlende Daten verzerren nur dann die Beurteilung der untersuchten Endpunkte, wenn 1. bestimmte Merkmale der Studienteilnehmer zu ihrem Fehlen führten und wenn 2. diese Merkmale durch die Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Studienmedikation beeinflusst wurden. In Szenario 1 (Erkrankung des Studienassistenten) kann davon ausgegangen werden, dass die Eigenschaften der Studienteilnehmer keinen Einfluss darauf hatten, ob die Abschlussuntersuchung stattfand oder nicht; in Szenario 2 (Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse) erscheint es plausibel, dass das Auftreten allergischer Reaktionen durch die Studienmedikation verursacht wurde. Komplizierter ist dagegen die Beurteilung von Szenario 3: Ein Arbeitsplatzwechsel kann durch gänzlich von der Studienmedikation unabhängige Gründe motiviert sein (beispielsweise durch Konflikte mit der Stationsleitung), aber auch auf eine unzureichende Wirksamkeit der Studienmedikation zurückzuführen sein (höheres Risiko für das Auftreten von Handekzemen). Die Beurteilung, ob Daten „zufällig“ (d. h. unabhängig von der untersuchten Intervention) fehlen, basiert somit immer auf mehr oder weniger sicheren Annahmen.

Abbildung 2 stellt ein Szenario dar, in dem mehrere Teilnehmer ihren Arbeitsplatz aufgrund eines Handekzems gewechselt haben. In beiden Behandlungsgruppen erkrankten im Studienverlauf drei von acht Teilnehmern an einem Handekzem. Unter Supersoft war das Handekzem so stark ausgeprägt, dass nach einem Jahr alle drei Pflegekräfte eine andere Tätigkeit ausübten und deshalb die Einladung zur Abschlussvisite nicht erhielten. In der Kontrollgruppe war das Handekzem deutlich leichter ausgeprägt. Nur ein Studienteilnehmer hatte aufgrund des Handekzems seinen Arbeitsplatz gewechselt, die beiden anderen Teilnehmer waren weiterhin in ihrer Station tätig und nahmen an der Abschlussuntersuchung teil. Die erfassten Daten suggerieren in diesem Szenario fälschlicherweise, dass unter Supersoft der Entwicklung von Handekzemen deutlich besser vorgebeugt wird als unter einer handelsüblichen Handcreme.

	Intervention (Supersoft Handcreme)	Kontrolle (bisherige Handcreme)
Hautbefund zu Studienende		
Erscheinen zur Visite		
	Patienten mit schwerem Handekzem	Patienten mit leichtem Handekzem
		Patienten ohne Handekzem

Abbildung 2: Jeweils drei Teilnehmer der Interventions- und der Kontrollgruppe haben ein Handekzem entwickelt. Bei den Teilnehmern aus der Interventionsgruppe war das Handekzem so stark ausgeprägt, dass sie bei Studienende ihren Arbeitsplatz gewechselt hatten und nicht zur Abschlussvisite erschienen. In der Kontrollgruppe bestanden nur leichte Handekzeme. Lediglich ein Teilnehmer aus der Kontrollgruppe fehlte bei der Abschlussuntersuchung.

Wie kann eine solche Verzerrung durch fehlende Daten vermieden werden? Im besten Fall gelingt es, das Fehlen von Daten weitestgehend zu vermeiden. Anstatt die Studienteilnehmer nur über die dienstliche E-Mail anzuschreiben, könnte beispielsweise auch ein Brief an die Meldeadresse verschickt werden – dann würde die Einladung zur Abschlussvisite auch diejenigen Studienteilnehmer erreichen, die zwischenzeitlich ihre Arbeitsstelle gewechselt haben.

Insbesondere bei langen Studiendauern ist es allerdings unvermeidlich, dass Untersuchungsdaten fehlen, weil Patienten aufgrund gesundheitlicher oder persönlicher Gründe nicht mehr an den Erhebungen teilnehmen können bzw. wollen. Es gibt keinen allgemein anerkannten Grenzwert, bis zu welchem die Aussagesicherheit der Studie nicht gefährdet ist. Im Risk-of-Bias (RoB) Tool von Cochrane (1) wird für kontinuierliche Endpunkte eine (potenziell) reduzierte Aussagesicherheit bereits bei mehr als 5 % Datenverlust angenommen und für dichotome Endpunkte² auf eine Festlegung verzichtet (die Anzahl beobachteter Ereignisse sollte hier laut Cochrane „deutlich größer“ sein als die Anzahl der Teilnehmer mit fehlenden Ereignisdaten, siehe auch (2)).

Fehlende Daten werden in der Statistik als „missing completely at random“, „missing at random“ oder „missing not at random“ bezeichnet, je nachdem, ob die Daten zufällig fehlen und ob ihr Fehlen durch vorhandene Informationen erklärt werden kann. Bei einem vollständig zufälligen Fehlen (**missing completely at random**) beeinflussen die fehlenden Daten nicht das Studienergebnis, da die nicht zur Abschlussvisite erschienenen Patienten sich nicht systematisch von den untersuchten Patienten unterscheiden (Szenario 1: Erkrankung des Studienassistenten). Falls die „missing completely at random“-Annahme adäquat erscheint, kann deshalb eine Complete Case Analyse durchgeführt werden, bei der nur diejenigen Patienten analysiert werden, für die vollständige Daten vorliegen.

Wenn Daten nicht zufällig fehlen, würde eine Complete Case Analyse das Studienergebnis verzerren (siehe Abbildung 2). Eine Lösungsstrategie ist die sogenannte **Imputation**: Hierbei werden fehlende Daten durch plausibel erscheinende Werte ersetzt, indem man Informationen aus den vorhandenen Daten verwendet. Die Schätzung für die Imputation ist umso genauer, je mehr man über die Studienteilnehmer weiß, bevor sie „verloren“ gehen. Im Alltag gehen wir ähnlich vor, wenn wir das zukünftige Verhalten einer bestimmten Person vorhersagen wollen. Vor Ihrem mündlichen Staatsexamen hatten Sie beispielsweise ein großes Interesse daran, möglichst viel über Ihnen zukünftigen Prüfer zu erfahren. Sobald Sie die „Baseline“-Daten Ihres Prüfers kannten, also seinen Fachbereich und seine

² Kontinuierliche Endpunkte sind Ergebnisse, die auf einer kontinuierlichen Werteskala gemessen werden, wie zum Beispiel die Höhe des Blutdrucks. Dichotome Endpunkte sind Ereignisse, die für einen Patienten nur entweder eintreten oder nicht eintreten können (beispielsweise haben Teilnehmer entweder einen Herzinfarkt oder sie haben keinen Herzinfarkt) (3).

Literatur

- 1 Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2): supplementary material [Stand: 28.7.2025]. Verfügbar unter: <https://www.bmj.com/content/bmj/suppl/2019/08/28/bmj.l4898.DC1/stej049848.ww1.pdf>.
- 2 Groenwold RHH, Moons KGM, Vandembroucke JP. Randomized trials with missing outcome data: how to analyze and what to report. Canadian Medical Association Journal 2014; 186(15):1153–7. doi: 10.1503/cmaj.131353.
- 3 EbM-Netzwerk. EbM-Glossar. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.ebm-netzwerk.de/de/service-resourcen/ebm-glossar>.

Forschungsschwerpunkte, konnten Sie abschätzen, welche Themen er bei Ihrer Prüfung mit einiger Wahrscheinlichkeit abfragen würde. Noch besser ließ sich eine Vorhersage treffen, wenn Sie wussten, welche Fragen er in der Vergangenheit bei Prüfungen gestellt hatte – weshalb Prüfungsprotokolle bei Medizinstudenten von Jahrgang zu Jahrgang weitergegeben werden. Aus dem gleichen Grund ist es in klinischen Studien wichtig, dass sowohl umfangreiche Baseline-Charakteristika erhoben werden als auch regelmäßige Zwischenerhebungen erfolgen.

Bei der Auswertung klinischer Studien ist die Nutzung von Imputationsverfahren nur zulässig, wenn davon ausgegangen wird, dass die nicht zufällig fehlenden Daten vollständig mit Hilfe der vorhandenen Daten erklärt werden können. Unter dieser Annahme der Ersetzbarkeit werden nicht zufällig fehlende Daten (verwirrenderweise) von Statistikern als **missing at random** (zufällig fehlend) beschrieben. Dagegen bezeichnen Statistiker Daten als **missing not at random** (nicht zufällig fehlend), wenn sie vermuten, dass unbekannte Faktoren die Datenerhebung beeinflussten, die mit den vorhandenen Daten nicht aufgeklärt werden können.³ In Szenario 3 wären fehlende Abschlussdaten somit „missing at random“, wenn der Arbeitsplatzwechsel und vorausgegangene Krankschreibungen dem Studienleiter bekannt wären (z. B. über eine Abfrage bei der Personalverwaltung) und sie wären „missing not at random“, wenn diese Informationen nicht für die Ersetzung der fehlenden Werte verwendet werden könnten.

Patienten teilen im Regelfall nicht detailliert mit, warum sie eine Studie abbrechen bzw. an einzelnen Datenerhebungen nicht teilnehmen. Studienleiter und Statistiker können somit oft nur mutmaßen, ob Daten zufällig fehlen und ob in ihre Imputation alle wesentlichen Faktoren einfließen. Zur Überprüfung der „missing completely at random“- und „missing at random“-Annahme sollten deshalb Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Sensitivitätsanalysen prüfen, ob sich das Ergebnis der primären Analyse (Complete case oder Imputation) verändert, wenn bei den fehlenden Daten z. B. der schlechtestmögliche Fall („worst case scenario“), der bestmögliche Fall („best case scenario“) oder ein als plausibel eingeschätztes Szenario („base case“) angenommen wird.⁴ Abbildung 2 illustriert annähernd ein „worst case scenario“: In der Interventionsgruppe hatten alle Personen, die nicht zur Abschlussvisite erschienen sind, ein Handekzem entwickelt, während in der Kontrollgruppe die meisten Personen mit Handekzem an der Untersuchung teilnahmen.

Die Auswahl des Imputationsverfahrens kann das Studienergebnis erheblich beeinflussen (6). Die CONSORT-Leitlinie (7) gibt deshalb Empfehlungen, wie der Umgang mit fehlenden Daten bei randomisierten Studien berichtet werden soll. Leider finden sich bislang in Studienpublikationen häufig nur äußerst rudimentäre Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten (z. B. keine Diskussion der Plausibilität der „missing at random“-Annahme). Oftmals bleibt sogar unklar, ob überhaupt eine Imputation oder Sensitivitätsanalyse angewandt wurde (8, 9). Hinweise auf ein niedriges Verzerrungspotenzial durch fehlende Daten ergeben sich dann lediglich dadurch, dass der Datenverlust in den Studienarmen ähnlich hoch ist und die Gründe für Studienabbrüche zwischen den Armen gleich verteilt sind (siehe Tabelle 1).

³ Diese Begriffe werden praxisnah in dem Artikel „What is the difference between missing completely at random and missing at random?“ (4) anhand eines fiktiven Gesprächs zwischen einem Kliniker und einem Statistiker erläutert.

⁴ Bhaskaran K, Smeeth L. What is the difference between missing completely at random and missing at random? *Int J Epidemiol* 2014; 43(4):1336–9. doi: 10.1093/ije/dyu080.

⁴ Vertiefende Informationen sowohl zu Imputationsverfahren als auch zu Sensitivitätsanalysen finden sich beispielsweise bei (5). Allgemeinverständlicher führt (2) in die Thematik ein.

⁵ Cro S, Morris TP, Kenward MG, Carpenter JR. Sensitivity analysis for clinical trials with missing continuous outcome data using controlled multiple imputation: A practical guide. *Stat Med* 2020; 39(21):2815–42. doi: 10.1002/sim.8569.

⁶ Kahale LA, Khamis AM, Diab B, Chang Y, Lopes LC, Agarwal A et al. Potential impact of missing outcome data on treatment effects in systematic reviews: imputation study. *BMJ* 2020; 370:m2898. doi: 10.1136/bmj.m2898.

⁷ Hopewell S, Chan A-W, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF et al. CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ* 2025; 389:e081124. doi: 10.1136/bmj-2024-081124.

⁸ Ren Y, Jia Y, Huang Y, Zhang Y, Li Q, Yao M et al. Missing data were poorly reported and handled in randomized controlled trials with repeatedly measured continuous outcomes: a cross-sectional survey. *J Clin Epidemiol* 2022; 148:27–38. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.04.019.

⁹ Rombach I, Knight R, Peckham N, Stokes JR, Cook JA. Current practice in analysing and reporting binary outcome data—a review of randomised controlled trial reports. *BMC Med* 2020; 18(1):147. doi: 10.1186/s12916-020-01598-7.

Tabelle 1: Wo gibt es Informationen zum Umgang mit fehlenden Daten?

Methodische Frage ⁵	Fundort in der Primärpublikation
Unterscheidet sich der Anteil fehlender Daten zwischen den Armen?	Der Anteil fehlender Daten sollte pro Endpunkt und Erhebungszeitpunkt angegeben werden. Sofern publiziert, finden sich diese Informationen am ehesten in der tabellarischen Darstellung der Ergebnisse (Achtung: in der Kopfzeile der tabellarischen Endpunktdarstellung wird in der Regel die Anzahl der randomisierten, nicht die Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten genannt.) Sofern keine endpunktbezogenen Informationen verfügbar sind, kann orientierend die Anzahl der Studienabbrucher pro Arm verglichen werden. Diese Information findet sich in der Regel in der Grafik „Flow of patients“ und/oder im Fließtext zu Beginn des Ergebnisteils („Results“). Insbesondere bei Patient-Reported Outcomes (PRO), z. B. zur Lebensqualität, kann sich die Antwortrate jedoch deutlich von der Anzahl der Studienabbrucher unterscheiden.
Unterscheiden sich die Gründe für die Studienabbrüche zwischen den Armen und könnte dies mit der Studienintervention in Zusammenhang stehen?	Die Gründe für den Studienabbruch werden zumeist in der Grafik „Flow of patients“ aufgeführt. Interessant ist insbesondere, wie viele Patienten die Studie aufgrund von Ereignissen im Zusammenhang mit der Studienintervention abgebrochen haben, z. B. aufgrund unzureichender Wirksamkeit („lack of efficacy“) oder aufgrund unerwünschter Ereignisse („adverse event“). Leider sind die genannten Gründe aber oft nicht hilfreich für die Beurteilung, ob ein Zusammenhang zur Studienintervention besteht („consent withdrawn“, „physician decision“, „other“).

⁵ Diese Fragen orientieren sich am Risk of Bias (RoB) 2 Tool von Cochrane (10). Das RoB 2 Tool wird in einem späteren Artikel dieser Reihe ausführlich vorgestellt.

¹⁰ Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Sterne AC, on behalf of the RoB-2-Development Group. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 22.8.2019. Verfügbar unter: https://drive.google.com/file/d/19R9savPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK/view.

Zusammenfassung

Fehlende Daten können das Studienergebnis verzerren, wenn ihr Fehlen durch die Verträglichkeit oder Wirksamkeit der Studienmedikation beeinflusst wurde. Mit Hilfe von Imputationsverfahren können fehlende Daten durch plausibel erscheinende Werte ersetzt werden. Die Aussagesicherheit der Imputationsverfahren sollte durch Sensitivitätsanalysen überprüft werden. Leider wird in Publikationen oftmals nur rudimentär geschildert, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde. Hinweise auf ein hohes Verzerrungsrisiko sind ein unterschiedlicher Anteil fehlender Daten sowie unterschiedliche Gründe für den Studienabbruch zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Interessenkonflikte

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

Dr. med. Natascha Einhart

Prof. Dr. Tim Mathes

Dieser Artikel wurde am 30. Juli 2025 vorab online veröffentlicht.

Leitlinien formulieren Behandlungsempfehlungen für bestimmte Erkrankungen und Patientengruppen. In Deutschland wird die Entwicklung von Leitlinien insbesondere durch die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) koordiniert. Die AWMF klassifiziert Leitlinien entsprechend ihrer Methodik ([Stufenklassifikation der AWMF](#)). In S3-Leitlinien stimmt eine repräsentative Autorengruppe unter Einbezug von Patientenvertretern strukturiert über Empfehlungen ab, die auf systematisch gesuchten und kritisch bewerteten Studien basieren. Die AkdÄ bringt sich in ausgewählte S3-Leitlinien bei Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie ein.

S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Gonarthrose

Die Leitlinie

Die Leitlinie „[Prävention und Therapie der Gonarthrose](#)“ erschien im Mai 2025 in der 1. Auflage. Die S3-Leitlinie ersetzt die bislang als Living Guideline fortlaufend aktualisierte, konsensbasierte S2k-Leitlinie „Gonarthrose“. Federführende Fachgesellschaft ist die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU). Die Leitlinie ist gültig bis Juli 2029. Es werden Empfehlungen zur Diagnostik, Prävention, konservativen Therapie (medikamentös und nichtmedikamentös) und operativen Therapie (gelenkerhaltend und gelenkersetzend) ausgesprochen. Die Mehrzahl der Empfehlungen ist eine Adaptation der evidenzbasierten Empfehlungen der NICE-Guideline von 2022 (1).

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei Gonarthrose (Auswahl)

Die Arzneimitteltherapie der Gonarthrose zielt auf eine Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung. Die medikamentöse Therapie sollte gemeinsam mit nichtmedikamentösen Behandlungen in der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum eingesetzt werden (Expertenkonsens, 14. Empfehlung). Im Folgenden werden die aus Sicht der AkdÄ wichtigsten Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie der Gonarthrose zusammengefasst. Die vollständigen Empfehlungen und Hintergrundinformationen finden sich im Kapitel 2.4 der Leitlinie („Konservative Therapie“).

Was ist Mittel der Wahl zur Schmerztherapie und Funktionsverbesserung?

Die Leitlinie empfiehlt, bei der medikamentösen Schmerztherapie zuerst ein **topisches NSAR** (nichtsteroidales entzündungshemmendes Medikament) anzubieten (15. Empfehlung). Falls dieses unwirksam oder ungeeignet ist, sollte ein **orales NSAR** eingesetzt werden. Dabei sind individuelle Risikofaktoren für eine erhöhte gastrointestinale, hepatorenale und kardiovaskuläre Toxizität zu beachten (16. Empfehlung).

Rationale: In den vorliegenden Studien reduzierten topische NSAR Schmerzen und Funktionseinschränkungen stärker als Placebo und vergleichbar stark wie orale NSAR. Kardiale Ereignisse und gastrointestinale Blutungen waren bei topischer Anwendung nicht häufiger als unter Placebo. Hautreaktionen traten bei topischer Applikation vermehrt auf. Diese waren jedoch überwiegend leichtgradig und vorübergehend (trockene Haut, Rötung, Juckreiz). Topische NSAR wiesen somit bei vergleichbarer Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit auf als orale NSAR. Die Schmerztherapie sollte mit dem am wenigsten schädlichen Arzneimittel begonnen werden. Die Leitlinienautoren empfehlen orale NSAR deshalb nur, sofern topische NSAR unwirksam oder ungeeignet sind. Bei er-

Einhart, N.

Schiltenswolf, M.

Steinmeyer, J.

Literatur

1 National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline NG226; 19.10.2022. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng226>.

höherem Risiko für das Auftreten eines gastroduodenalen Ulkus und/oder einer Ulkuskomplikation wird die gastroprotektive Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer während der oralen NSAR-Einnahme empfohlen (17. Empfehlung).

Welche Schmerzmittel sollten nur bei fehlenden Alternativen eingesetzt werden?

Die Leitlinie rät von einer routinemäßigen Therapie mit **Paracetamol** (18. Empfehlung) und **schwach wirksamen Opioiden** (20. Empfehlung) ab. Paracetamol und schwach wirksame Opioide sollten nur kurzfristig und nur dann eingesetzt werden, wenn alle anderen pharmakologischen Behandlungen kontraindiziert, unwirksam oder unverträglich sind.

Rationale: Unter Paracetamol traten weniger gastrointestinale Blutungen und Perforationen auf als unter oralen NSAR. Paracetamol beeinflusste die Schmerzintensität und Funktion aber nicht signifikant stärker als Placebo. Zudem waren Transaminasenerhöhungen unter Paracetamol häufiger als unter Placebo.

Schwach wirksame Opioide linderten in Studien die Schmerzintensität besser als Placebo. Im Vergleich zu NSAR ist von einer ähnlichen analgetischen Wirkung und einer besseren gastrointestinalen Verträglichkeit auszugehen. Unter Opioiden traten jedoch gehäuft unerwünschte zentralnervöse Effekte auf, insbesondere Schwindel, Gleichgewichtsstörung und Sturzneigung. Zudem besteht das Risiko einer Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung. Diese Risiken sowie die Häufigkeit zentralnervöser Nebenwirkungen werden bei stark wirksamen Opioiden als besonders hoch eingeschätzt. Bei Gonarthrose wird deshalb vom Einsatz stark wirksamer Opioide generell abgeraten (21. Empfehlung).

Zusammenfassend ist aus Sicht der Leitlinienautoren das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Paracetamol und schwach wirksamen Opioiden für die meisten Patienten mit Gonarthrose schlechter als das Nutzen-Risiko-Verhältnis von NSAR. Eine Therapie mit diesen Arzneimitteln sollte nur im Einzelfall bei fehlenden Alternativen erwogen werden.

Welchen Stellenwert haben intraartikuläre Injektionen von Kortikosteroiden und Hyaluronsäure?

Die Leitlinie empfiehlt zur kurzfristigen Therapie intraartikuläre Kortikosteroide nur dann, wenn hierdurch physikalische Therapieformen unterstützt werden oder wenn andere medikamentöse Therapien unwirksam bzw. ungeeignet sind. Im Aufklärungsgespräch soll vermittelt werden, dass lediglich ein kurzfristiger Therapieeffekt (2–10 Wochen) zu erwarten ist (24. Empfehlung). Aufgrund der widersprüchlichen Evidenz kann keine Empfehlung zum Einsatz von intraartikulärer Hyaluronsäure gegeben werden (26. Statement).

Rationale: Es gibt Hinweise auf eine Schmerzreduktion durch intraartikuläre Kortikosteroide innerhalb von drei Monaten nach Injektion. Die Aussagesicherheit der Studien wird – unter anderem aufgrund methodischer Mängel der Studien – als sehr niedrig eingestuft. Eine Funktionsverbesserung ist nicht belegt. Die Autoren der S3-Leitlinie weisen darauf hin, dass intraartikulär applizierte Kortikosteroide in einer möglichst niedrigen Dosierung angewendet werden sollten, um negative Auswirkungen auf den Knorpelstoffwechsel zu vermeiden.

Die intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektion soll die Viskositätsabnahme der Synovialflüssigkeit kompensieren. Derzeit sind intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektionen eine häufig eingesetzte Therapieoption bei symptomatischer Gonarthrose. Die Datenlage zur

analgetischen und funktionsverbessernden Wirksamkeit von Hyaluronsäure ist widersprüchlich. Sofern in Metaanalysen ein signifikanter Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo bestand, war dieser gering ausgeprägt. Die Nebenwirkungsrate unterschied sich nicht signifikant zwischen Hyaluronsäure- und Placebo-Injektion.

Ist die Einnahme von Glucosamin empfehlenswert?

Die Leitlinie empfiehlt nicht die Behandlung mit Glucosamin. Wenn ein Patient mit Gonarthrose nach Glucosamin fragt, soll der Patient aus Sicht der Leitlinienautoren darüber aufgeklärt werden, dass es keine eindeutigen Belege für den Nutzen von Glucosamin gibt (22. Empfehlung).

Rationale: In Studien besserten sich Schmerz und Funktion sowohl unter Placebo als auch unter Glucosamin deutlich. In Metaanalysen zeigte Glucosamin jedoch keinen über die Placebowirkung hinausgehenden Effekt. Die Nebenwirkungsrate unter Glucosamin entsprach dem Placeboarm. Aktuell gibt es keinen sicheren Beleg für eine strukturmodifizierende (chondroprotektive) Wirkung von Glucosamin.

Die medikamentöse Therapie der Gonarthrose ist rein symptomatisch. Ihre Ziele sind eine ausreichende Funktionsfähigkeit im Alltag, eine adäquate Schmerzreduktion und die Ermöglichung einer aktiven Bewegungstherapie. Aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles empfiehlt die Leitlinie als Mittel der ersten Wahl topische NSAR. Bei unzureichender Wirksamkeit von topischen NSAR wird – unter Beachtung von Kontraindikationen – die Anwendung von oralen NSAR empfohlen. Die Leitlinie betont, dass Schmerzmittel bei Gonarthrose so kurz wie möglich angewandt werden sollen, um schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden. Paracetamol und schwach wirksame Opioide sollten nur im Einzelfall, insbesondere bei Kontraindikationen gegenüber NSAR, in Betracht gezogen werden. Zur kurzzeitigen Therapie kommen außerdem intraartikuläre Kortikosteroide infrage, wenn hierdurch die Anwendung physikalischer Therapien unterstützt wird oder wenn orale Analgetika unwirksam bzw. ungeeignet sind. Bei der Aufklärung soll darauf hingewiesen werden, dass bei intraartikulären Kortikosteroide der Therapieeffekt für 2–10 Wochen anhält. Während Glucosamin nicht zur Behandlung der Gonarthrose empfohlen wird, konnte aufgrund der widersprüchlichen Evidenz für die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure keine Empfehlung abgegeben werden. Weitere Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie beziehen sich auf die Gabe von Metamizol sowie auf die Injektion von plättchenreichem Plasma (PRP). Außerdem setzt sich die Leitlinie ausführlich mit der nichtmedikamentösen Therapie und operativen Verfahren auseinander. Die Lang- und Kurzfassung der Leitlinie, der Leitlinienreport und die Patientenleitlinie sind abrufbar auf den Seiten der [AWMF](#).

Weitere Materialien

- Der [Leitlinienreport](#) informiert über die Methodik der Leitlinienentwicklung. Hier finden sich auch Informationen zur Qualität der eingeschlossenen Studien und den Studienergebnissen.
- Basierend auf der Leitlinie wurde eine [Patientenleitlinie](#) erstellt, die das Aufklärungsgespräch unterstützen kann.

Quelle

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V.: S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Gonarthrose. Version 5.0 – 15.07.2024. AWMF-Registernummer: 187-050. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/187-050>.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 26. Juni 2025 vorab online veröffentlicht.

Interessenkonflikte

Die Autorin und die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart

Prof. Dr. med. Marcus Schiltenswolf

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Steinmeyer

Leitlinien formulieren Behandlungsempfehlungen für bestimmte Erkrankungen und Patientengruppen. In Deutschland wird die Entwicklung von Leitlinien insbesondere durch die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) koordiniert. Die AWMF klassifiziert Leitlinien entsprechend ihrer Methodik ([Stufenklassifikation der AWMF](#)). In S3-Leitlinien stimmt eine repräsentative Autorengruppe unter Einbezug von Patientenvertretern strukturiert über Empfehlungen ab, die auf systematisch gesuchten und kritisch bewerteten Studien basieren. Die AkdÄ bringt sich in ausgewählte S3-Leitlinien bei Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie ein.

S3-Leitlinie Vorhofflimmern

Die Leitlinie

Die S3-Leitlinie „Vorhofflimmern“ erschien am 14. April 2025 in der 1. Auflage. Federführende Fachgesellschaft ist die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Die Leitlinie ist gültig bis zum Februar 2030. Vor Veröffentlichung dieser Leitlinie stand keine deutsche Leitlinie zum Vorhofflimmern zur Verfügung. Die DGK hatte zuvor ausschließlich die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (1) als sogenannte Pocket-Leitlinien übersetzt und übernommen. Die Herausgabe der Pocket-Leitlinien wird auch nach Veröffentlichung der S3-Leitlinie „Vorhofflimmern“ durch die DGK fortgesetzt (2).

Die S3-Leitlinie „Vorhofflimmern“ spricht nach einem einführenden Kapitel zur Definition, Einteilung und Epidemiologie des Vorhofflimmerns Empfehlungen aus zur Diagnostik (Kapitel 2), zum Screening (Kapitel 3), zu Prävention und lebensstilbezogenen Maßnahmen (Kapitel 4), zur Schlaganfallprävention (Kapitel 5), zur Rhythmuskontrolle (Kapitel 6) und zur Frequenzkontrolle (Kapitel 7). Abschließend wird auf spezielle Szenarien (Kapitel 8) eingegangen, unter anderem auf das Management der oralen Antikoagulation bei geplanten operativen und interventionellen Eingriffen.

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns (Auswahl)

Die medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns zielt in erster Linie auf eine Verhinderung von Schlaganfällen und auf eine bestmögliche Symptomkontrolle (insbesondere Vermeidung von Palpitationen, reduzierter Belastbarkeit und Hospitalisierungen). Hierfür wird eine orale Antikoagulation sowie eine Rhythmus- und/oder Frequenzkontrolle empfohlen.

Dieser Artikel fasst die wichtigsten Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns zusammen. Die Behandlungsempfehlung zu einer medikamentösen Therapie impliziert immer auch eine Entscheidung gegen eine nichtmedikamentöse Therapieoption. Hier soll deshalb kurz skizziert werden, welche nichtmedikamentösen Therapiealternativen bei Vorhofflimmern zur Verfügung stehen:

- Als nichtmedikamentöse Alternative zur oralen Antikoagulation existiert bislang nur der interventionelle Vorhofverschluss. Allerdings ist aufgrund fehlender Studiendaten unklar, ob der Vorhofverschluss einer oralen Antikoagulation in Bezug auf die Prävention von Thrombembolien nicht unterlegen ist. Aus Sicht der Leitliniengruppe ist der Vorhofverschluss allenfalls eine Option für Patienten, bei denen eine orale Antikoagulation kontraindiziert ist (Empfehlung 5.8).

Einhart, N.

Schneider, B.

Literatur

- 1 van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2024; 45(36):3314–414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. ESC Pocket Guidelines. Vorhofflimmern, Version 2024. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag. Kurzfassung der „2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation“ (*European Heart Journal*; 2024 – doi:10.1093/eurheartj/ehae176).

- Die Frequenzkontrolle erfolgt in erster Linie medikamentös. Nur in Einzelfällen – wenn die Tachykardie-bedingte Symptomatik durch eine intensiviertere medikamentöse Frequenzkontrolle nicht beherrscht wird und eine Rhythmuskontrolle nicht infrage kommt – sollte zur Symptomreduktion eine Herzschrittmachertherapie mit anschließender AV-Knoten-Ablation empfohlen werden (Empfehlung 7.3).
- Die Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern kann entweder medikamentös oder durch eine Katheterablation erfolgen. Die Leitliniengruppe empfiehlt, symptomatische Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zu einer Katheterablation zu beraten, wobei eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen soll (Empfehlung 6.10). Jüngeren, symptomatischen Patienten ohne relevante Begleiterkrankung soll – sofern eine Rhythmuskontrolle indiziert und gewünscht ist – die Katheterablation als Erstlinientherapie empfohlen werden (Empfehlung 6.5). Diese Patientengruppe hatte in randomisierten Studien nach einer Katheterablation ein geringeres Risiko für Vorhofflimmern-Rezidive und für Hospitalisierungen als unter Antiarrhythmika.

Schlaganfallprävention

Laut Leitlinie soll das individuelle Risiko für einen Schlaganfall mittels **CHA₂DS₂-VA-Score** (siehe Tabelle 1) abgeschätzt werden (Empfehlung 5.1). Auch das Blutungsrisiko sollte individuell beurteilt werden, z. B. mittels HAS-BLED-Score (Empfehlung 5.2). Aus Sicht der Leitliniengruppe dient die Einschätzung des Blutungsrisikos in erster Linie der bestmöglichen Minimierung identifizierter Risikofaktoren. Die Entscheidung zur Antikoagulation soll gemeinsam zwischen Arzt und Patient getroffen werden, wobei die individuellen Risiken für thromboembolische Ereignisse und Blutungen gegeneinander abgewogen werden sollen (Empfehlung 5.3). Orientierend wird dabei eine Antikoagulation bei einem CHA₂DS₂-VA-Score von ≥ 2 empfohlen (Empfehlung 5.4). Bei einem CHA₂DS₂-VA-Score von 1 liegen Nutzen und Risiken der Antikoagulation eng beieinander (siehe Tabelle 10 der Leitlinie, Effekte der Antikoagulation abhängig vom Schlaganfallrisiko), sodass hier eine individuelle Prüfung angeraten wird. Über die Wahl des oralen Antikoagulans (direkte orale Antikoagulantien, DOAK oder Vitamin-K-Antagonisten, VKA) soll unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und Lebensumstände des Patienten sowie der Anwendungsbeschränkungen entschieden werden (Empfehlung 5.5). DOAK werden überwiegend renal eliminiert. Bei chronischen Nierenerkrankungen wird deshalb eine regelmäßige Überprüfung der Dosierung in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance empfohlen (Empfehlung 5.6). Die Leitlinie gibt detaillierte Empfehlungen zum Management der oralen Antikoagulation bei

Tabelle 1: CHA₂DS₂-VA-Score zur Risikoeinstufung thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern

Buchstabe	Merkmal	Punkt(e)
C	Herzinsuffizienz (<i>congestive heart failure</i>)	1
H	Hypertonie (<i>hypertension</i>)	1
A ₂	Alter (<i>age</i>) ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall / TIA (<i>stroke</i>)	2
V	Vaskuläre Erkrankung (<i>vascular disease</i>)	1
A	Alter (<i>age</i>) 65–74 Jahre	1

geplanten operativen und interventionellen Eingriffen. Ein Bridging mit Heparin wird nur bei einem Eingriff mit hohem Blutungsrisiko (siehe Tabelle 16 der Leitlinie) bei ausgewählten Patienten mit einem sehr hohen thrombembolischen Risiko empfohlen (z. B. Zustand nach Schlaganfall < 3 Monate, siehe Abbildung 6 und Abbildung 7 der Leitlinie). Bei Nierenerkrankungen sollte das Vorgehen entsprechend Abbildung 8 der Leitlinie angepasst werden.

Schlaganfallprävention – Was ist neu? Was ist anders?

Im Unterschied zu dem bislang gebräuchlichen CHA₂DS₂-VASc-Score fließt in den aktuell empfohlenen CHA₂DS₂-VA-Score das weibliche Geschlecht nicht mehr als Risikofaktor ein. Die aktuelle ESC-Leitlinie von 2024 (1) empfiehlt ebenfalls die Nutzung des CHA₂DS₂-VA-Score und eine orale Antikoagulation ab einem Score von ≥ 2 .

In der S3-Leitlinie werden – im Unterschied zur ESC-Leitlinie (1) – DOAK nicht generell als Erstlinientherapie empfohlen. In Deutschland wird als VKA überwiegend Phenprocoumon eingesetzt. Randomisierte Studien liegen nur für den Vergleich zwischen Warfarin und DOAK vor. Es gibt Hinweise, dass die für Warfarin gezeigten Nachteile (gering erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen) nicht auf die Therapie mit Phenprocoumon übertragen werden können. Die Leitliniengruppe hat sich deshalb dazu entschieden, eine Empfehlung zur individuellen Therapieentscheidung auszusprechen. Bei einer Entscheidung für Phenprocoumon ist auf eine hohe TTR (time in therapeutic range, INR 2–3) zu achten.

Rhythmuskontrolle

Die Indikation zur Rhythmuskontrolle soll bei allen Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern geprüft werden (Empfehlung 6.1). Bei **symptomatischen Patienten** zielt die Rhythmuskontrolle in erster Linie auf eine Vermeidung von Hospitalisierungen und auf eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität. Die Rhythmuskontrolle kann medikamentös oder durch eine Katheterablation erfolgen (zur Entscheidung Antiarrhythmika vs. Katheterablation siehe oben).

Neben der Symptomkontrolle kann die Rhythmuskontrolle auch – unabhängig vom Beschwerdebild des Patienten – auf eine **Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse** zielen, insbesondere auf eine Reduktion von Schlaganfällen und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen. Es ist aktuell nicht belegt, dass durch eine Rhythmuskontrolle die Sterblichkeit reduziert werden kann.

In der Studie EAST-AFNET 4 (3) wurde bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren eine frühe Rhythmuskontrolle (< 1 Jahr nach Erstdiagnose des Vorhofflimmerns) mit einer bedarfsweisen Frequenzkontrolle verglichen. In beiden Gruppen sollte – soweit indiziert – eine orale Antikoagulation eingeleitet werden. Die Art und Weise der Rhythmuskontrolle wurde durch den Studienarzt gewählt. In der „Rhythmusgruppe“ erfolgte initial überwiegend eine Therapie mit Flecainid (36 %), Amiodaron (20 %) oder Dronedaron (17 %). Nach zwei Jahren hatten etwa 20 % der Patienten eine Katheterablation erhalten.

Der primäre kombinierte Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, Hospitalisierung aufgrund zunehmender Herzinsuffizienz) trat unter der Rhythmuskontrolle signifikant seltener auf als unter der Frequenzkontrolle. Symptomatische und asymptomatische Patienten profitierten ähnlich stark. Die absoluten Effekte waren allerdings gering: Über die Studiendauer von fünf Jahren mussten 91 Patienten behandelt werden, um ein Ereignis des primären Endpunktes zu verhindern: 333 Patienten zur Ver-

3 Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(14):1305–16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.

hinderung eines kardiovaskulären Todesfalls, 333 Patienten zur Verhinderung eines Schlaganfalls und 200 Patienten zur Verhinderung einer herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung. Die Häufigkeit akuter Koronarereignisse unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Den positiven Effekten der Rhythmuskontrolle standen gehäufte schwere unerwünschte Wirkungen gegenüber (Number needed to harm: 167). Die Leitliniengruppe spricht basierend auf der EAST-AFNET-4-Studie eine abgeschwächte Empfehlung für eine frühe Rhythmuskontrolle zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse aus: Eine frühe Rhythmuskontrolle sollte vor allem Patienten mit relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren, höherem Lebensalter oder Komorbiditäten (CHA₂DS₂-VA-Score \geq 2) unter Berücksichtigung der absoluten Effekte (vgl. Tabelle 11 der Leitlinie) empfohlen werden (Empfehlung 6.2).

Besondere Patientengruppen

Bei einer **Persistenz des Vorhofflimmerns > 2 Jahre und dilatierten Vorhöfen** bestehen nach Einschätzung der Leitliniengruppe nur geringe Erfolgsaussichten, einen Sinusrhythmus herzustellen. Sofern diese Patienten asymptomatisch sind, wird statt einer Rhythmuskontrolle eine adäquate Frequenzkontrolle (< 110 Schläge/min) empfohlen.

Herzinsuffizienz ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit Vorhofflimmern. Aktuell ist unsicher, ob Patienten mit **schwerer Herzinsuffizienz** von einer rhythmuskontrollierenden Therapie profitieren. Die Leitliniengruppe spricht eine abgeschwächte Empfehlung dafür aus, eine rhythmuskontrollierende Therapie bei diesen Patienten in Erwägung zu ziehen (Empfehlung 6.4).

Bei einer sogenannten Tachykardie- oder **Arrhythmie-induzierten Kardiomyopathie (AiCM)** ist die Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion nach Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus reversibel. Hier spricht die Leitlinie eine starke Empfehlung zur Rhythmuskontrolle aus (Empfehlung 6.3).

Auswahl der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie

Wenn eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie indiziert ist, sollte Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung primär ein **Klasse-IC-Antiarrhythmikum** (Flecainid, Propafenon) empfohlen werden (Empfehlung 6.8). Proarrhythmische Effekte sind bei dieser Patientengruppe selten. Aus Sicht der Leitliniengruppe ist allerdings die Definition für „strukturell herzgesund“ schwierig. Zu einem Einsatz bei stabiler koronarer Herzerkrankung, leichtgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion sowie gering ausgeprägter linksventrikulärer Hypertrophie existieren keine validen Studiendaten. Hier sieht die Leitliniengruppe im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung einen Ermessensspielraum. Bei gelegentlich auftretenden symptomatischen Vorhofflimmern-Episoden kann das Klasse-IC-Antiarrhythmikum auch als „Pill-in-the-pocket“-Therapie für einen eigenständigen Konversionsversuch gegeben werden (Empfehlung 6.17). Die Erstgabe sollte unter EKG-Überwachung und anschließender Kontrolle des 12-Kanal-EKGs erfolgen.

Aufgrund potenziell bedrohlicher Nebenwirkungen sollte eine langfristige Therapie mit **Amiodaron** vermieden werden (Empfehlung 6.9). Nach Einschätzung der Leitliniengruppe hat Amiodaron insbesondere einen Stellenwert zur kurzfristigen Überbrückung, z. B. nach elektrischer Kardioversion zur Evaluation der Symptom-Rhythmus-Korrelation, zur Evaluation der linksventrikulären Pumpfunktion bei V. a. AiCM oder auch während der Wartezeit bis zur Katheterablation.

Frequenzkontrolle

Die Rhythmuskontrolle wird in der Regel von einer adäquaten Frequenzkontrolle flankiert. Bei Entscheidung gegen eine Rhythmuskontrolle erfolgt eine alleinige frequenzkontrollierende Therapie, um das Risiko für eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie zu reduzieren und die Symptomatik zu verbessern. Abbildung 5 der Leitlinie fasst die Strategien zur Frequenzkontrolle vereinfacht zusammen.

Unterschieden wird zwischen einer „moderaten“ (Frequenzziel in Ruhe < 110 Schläge/min) und einer „strikten“ (Frequenzziel in Ruhe < 80 Schläge/min) Frequenzkontrolle. Vergleichende Studien zeigten bei geringer Aussagesicherheit keinen klinischen Vorteil einer strikten Frequenzkontrolle. Da bei einer moderaten Frequenzkontrolle ein geringeres Nebenwirkungspotenzial zu erwarten ist, sollte nach Einschätzung der Leitliniengruppe initial eine moderate Frequenzkontrolle erfolgen (Empfehlung 7.1). Besteht hierunter die durch Vorhofflimmern induzierte Symptomatik fort, sollte eine niedrigere Herzfrequenz (< 80 Schläge/min) angestrebt werden, wobei auch geprüft werden sollte, ob eine rhythmuserhaltende Therapie infrage kommt (Empfehlung 7.2).

Die medikamentösen Therapieoptionen zur Frequenzkontrolle beinhalten vor allem Betablocker, die Kalziumantagonisten Verapamil und Diltiazem sowie Digitalispräparate (Überblick siehe Tabelle 15 der Leitlinie). Die Auswahl und Dosierung soll sich am Nebenwirkungsspektrum, an den jeweiligen Komorbiditäten und der individuellen Verträglichkeit orientieren (Empfehlung 7.6).

Rhythmus- und Frequenzkontrolle – Was ist neu? Was ist anders?

In der älteren ESC-Leitlinie (4) (und entsprechend auch in der Pocket-Leitlinie der DGK (5)) wurde die alleinige Frequenzkontrolle als Therapie der ersten Wahl bei asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten betrachtet. Auch laut aktueller Pocket-Guideline der DGK sollte die Hauptindikation für eine Rhythmuskontrolle eine Verringerung der mit Vorhofflimmern verbundenen Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität sein (5). Die ESC bzw. DGK empfehlen bei paroxysmalem Vorhofflimmern als Erstlinientherapie zur Rhythmuskontrolle eine Katheterablation, um die Symptomatik zu verbessern und Rezidive bzw. eine Progression des Vorhofflimmerns zu verhindern. Bei persistierendem Vorhofflimmern wird nur eine offene Empfehlung für die initiale Katheterablation ausgesprochen („kann erwogen werden“). Im Hintergrundtext weist die ESC darauf hin, dass bei fehlenden Symptomen nur hochgradig selektierte Patienten für eine Katheterablation infrage kommen, nachdem zuvor sorgfältig Nutzen und Risiken gegeneinander abgewogen wurden.

4 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021; 42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

5 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. ESC Pocket Guidelines. Vorhofflimmern, Version 2024. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag. Kurzfassung der „2020 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation“ (*European Heart Journal*; 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehaa612).

Weitere Materialien

Der [Leitlinienreport](#) informiert über die Methodik der Leitlinienentwicklung. Im [Evidenzbericht](#) finden sich Informationen zur Qualität der eingeschlossenen Studien und den Studienergebnissen.

Quelle

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. S3-Leitlinie Vorhofflimmern – Version 1, Stand: 14. April 2025. AWMF-Registernummer: 019-014. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/019-014>.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart

Dr. med. Birke Schneider

Dieser Artikel wurde am 21. August 2025 vorab online veröffentlicht.

Wenn der Magen-pH eine wichtige Rolle spielt: Cefpodoxim und Protonenpumpenhemmer

Der Fall

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde der Fall eines 87-jährigen Patienten gemeldet, der auf eine Interaktion zwischen dem Cephalosporin Cefpodoxim und dem Protonenpumpenhemmer (PPI) Pantoprazol hinweist. Der Patient nahm aufgrund eines Harnwegsinfekts Cefpodoxim ein (400 mg p.o. für 14 Tage). Nach Beendigung der Behandlung traten die Beschwerden erneut auf. Bei der erneuten Verordnung des gleichen Antibiotikums entdeckte der Patient eine Information in der Gebrauchsinformation, die eine mangelnde Wirksamkeit erklären könnte: eine Wechselwirkung zwischen Cefpodoxim und dem gleichzeitig vom Patienten eingenommenen Pantoprazol (20 mg täglich p.o. aufgrund einer Refluxösophagitis).

Das Arzneimittel

Cefpodoxim liegt in Arzneimitteln als Cefpodoximproxetil vor. Es ist ein Esterprodrug und wird nach Resorption im Körper zu Cefpodoxim umgewandelt. Das Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Oralcephalosporine wird bei verschiedenen Infektionen eingesetzt. Der bakterizide Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine. Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Cefpodoxim wird als Tablette zur p.o.-Gabe von derzeit sechs pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland angeboten (Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.08.25). In den Fachinformationen der sechs Cefpodoxim-Präparate ist eine Interaktion sowohl für Antazida als auch für H₂-Rezeptorenblockern aufgeführt, aber nicht für PPI explizit erwähnt (1). Laut dieser Angaben wird bei gleichzeitiger Gabe von Präparaten, die den pH-Wert im Magen erhöhen, bei nüchternen Probanden die Bioverfügbarkeit von Cefpodoxim um ca. 30 % vermindert. Der Effekt wurde für einige Antazida und H₂-Rezeptorenblocker in Studien quantifiziert:

- Aluminiumhydroxid: –27 %
- Natriumbicarbonat: –32 %
- Ranitidin: –29 %

Es wird folglich empfohlen, diese Präparate zwei bis drei Stunden vor oder nach Cefpodoxim einzunehmen.

Der Pathomechanismus: Was ist bekannt?

Die Interaktion erscheint aufgrund der dauerhaften pH-Wert-Erhöhung durch PPI pathomechanistisch plausibel und auch für PPI nachvollziehbar. Sie ist zudem für PPI in der Literatur beschrieben.

Es liegen zahlreiche Untersuchungen und Studien vor, die die Interaktion des Cephalosporins Cefpodoxim mit Antazida, H₂-Rezeptorenblocker und auch PPI thematisieren (2–6). Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen, können zu einer Verminderung der

Farker, K.

Dicheva-Radev, S.

Literatur

- 1 1A Pharma GmbH. Fachinformation „Cefpodoxim-1A Pharma 100 mg Filmtabletten; Cefpodoxim-1A Pharma 200 mg Filmtabletten“; Februar 2022.
- 2 Wegat T, Metzmann K, Leuner K, Müller WE. Antazida und H₂-Antihistaminika bei Hyperazidität. *Pharm Unserer Zeit* 2007; 36(1):44–51. doi: 10.1002/pauz.200600204.
- 3 Saathoff N, Lode H, Neider K, Depperman KM, Borner K, Koeppel P. Pharmacokinetics of Defpodoxime Proxetil and Interactions with Antacid and H₂ Receptor Antagonists. *Antimicrob Agents and Chemother* 1992; 36(4):796–800. doi: 10.1128/AAC.36.4.796.
- 4 Lahner E, Annibale B., Delle Fave G. Systematic review: important drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:219–29. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03906.x.
- 5 Hughes GS, Heald DL, Barker KB, Patel RK, Spillers CR, Watts KC et al. The effects of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxime proxetil. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46(6):674–85. doi: 10.1038/clpt.1989.204.
- 6 Wiesner A, Zagrodzki, P and Pasko P. Do dietary interventions exert clinically important effects on the bioavailability of β -lactam antibiotics? A systematic review with meta-analyses. *J Antimicrob Chemother* 2024; 79(4):722-757. doi: 10.1093/jac/dkac028.

Bioverfügbarkeit von Cephalosporinen führen. Neben Antazida und H₂-Rezeptorenblockern werden auch PPI aufgeführt. Cefpodoxim ist hier als betroffener Arzneistoff explizit beschrieben (2-6).



© Adobe Stock | #38656594 | Artium

Abbildung 1: Interaktionen können die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimitteltherapie beeinflussen.

Uneinheitlich hingegen ist die Darstellung der Interaktion Cefpodoxim/Pantoprazol in alltäglich genutzten Interaktionsdatenbanken wie auch in der Praxisverwaltungssoftware (PVS) der verschiedenen Anbieter, in denen sich Ärztinnen und Ärzte bezüglich möglicher Wechselwirkungen im Praxisalltag schnell informieren können. Wie eine Umfrage unter niedergelassenen Mitgliedern der AkdÄ zeigt, wird diese Wechselwirkung, je nachdem welche Interaktionsdatenbank/PVS genutzt wird – und hier sind etliche verfügbar und werden genutzt – angezeigt oder auch nicht. Das ist ein bekanntes Problem, das die Überprüfung von Wechselwirkungen bei der täglichen Routinearbeit in der Praxis nicht leichter macht.

Die Wechselwirkung ist zudem auch für das Oralcephalosporin Cefuroxim beschrieben (7). Die Bioverfügbarkeit von Cefixim, Cefitibuten und Cefalexin wurde im Gegensatz dazu bei gesunden Probanden nicht durch Antazida, H₂-Rezeptorenblocker bzw. PPI beeinträchtigt (8).

Die AkdÄ hat im Rahmen der 123. Sitzung des Fachausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ die zuständige Bundesoberbehörde auf die Problematik hingewiesen und um die Prüfung potenzieller risikominimierender Maßnahmen gebeten. Es wäre sinnvoll, die Interaktion von Cefpodoxim mit PPI in die Fachinformationen aller oraler Cefpodoxim-Arzneimittel sowie auch aller PPI aufzunehmen.

Ärztinnen und Ärzte sollten sich bewusst sein, dass eine Überprüfung einer Interaktion mit (verschiedenen) Datenbanken durchaus zu unterschiedlichen, nicht einheitlichen Ergebnissen führen kann. Eine aktuelle Lösung ist hier derzeit leider nicht in Sicht.

7 Ratiopharm GmbH. Fachinformation „Cefuroxim-ratiopharm 250 mg Filmtabletten; Cefuroxim-ratiopharm 500 mg Filmtabletten“; Juni 2023.

8 ABDA-Datenbank Interaktionen. Zugriff über: Lauer-Taxe [Stand: 01.08.2025]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com>.

Fazit für die Praxis

Die Nichtbeachtung der Interaktion Cefpodoxim/PPI kann zu einer signifikanten Reduktion der Bioverfügbarkeit von Cefpodoxim und damit zu einer Reduktion der Plasmakonzentrationen führen. Letztendlich ist eine verminderte Wirksamkeit des Cephalosporins möglich, was für den Patienten klinisch relevant sein kann. Im Sinne eines rationalen Umgangs mit Antibiotika ist es wichtig Wechselwirkungen zu beachten, um eine rationale Antibiotikatherapie zu erzielen. Da PPI im klinischen Alltag weitaus häufiger und mehr als Antazida und H₂-Rezeptorenblocker eingesetzt werden (9), sollten Ärztinnen und Ärzte diese klinisch relevante Interaktion kennen und beachten.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

⁹ Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2024. Berlin: Springer-Verlag; 2024.

PD Dr. med. Katrin Farker

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev

Neue Arzneimittelrisiken: Informationen der AkdÄ

Gemäß ihrem Statut erfasst und bewertet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ihr aus der Ärzteschaft gemäß der ärztlichen Berufsordnung mitgeteilt werden (müssen), und informiert die Ärzteschaft über die rationale und sichere Anwendung von Arzneimitteln. Im Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) wird auf aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit hingewiesen. Derzeit haben etwa 23.000 Personen den kostenfreien Newsletter abonniert.

Die Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2025, die mit einer DSM kommuniziert wurden, sind nachfolgend zusammengefasst. Sie lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

- 1. Informationen zu einem spezifischen Risiko:** Grundlage hierfür sind Rote-Hand- oder Informationsbriefe, Informationen deutscher und internationaler Behörden und Institutionen sowie Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden (Tabelle 1).
- 2. Informationen zu Änderungen der Produktinformationen hinsichtlich Arzneimittelrisiken,** die sich aus der *Bewertung von Sicherheitssignalen* durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ergeben. Über diese wird die Ärzteschaft in der Regel nicht gezielt informiert. Diese Empfehlungen müssen durch nachgeschaltete Institutionen bestätigt werden, bevor sie in die Fach- und Gebrauchsinformationen übernommen werden (Tabelle 2).
- 3. Informationen zu Änderungen der Produktinformationen,** die auf der *Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment, PSUSA)* durch den PRAC basieren. Diese Änderungen sind bereits beschlossen, die nationale Umsetzung erfolgt durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Die AkdÄ informiert über Änderungen der Produktinformationen zu Arzneimitteln in der Zuständigkeit des BfArM (Tabelle 3).

Im ersten Halbjahr 2025 (Januar bis Juni) wurden 24 Drug Safety Mails versendet, 13 zu einem spezifischen Risiko (Tabelle 1), fünf zu geplanten Änderungen der Produktinformation auf dem Boden von der Bewertung von Sicherheitssignalen durch den PRAC (Tabelle 2) sowie sechs zu Änderungen der Produktinformation nach PSUSA (Tabelle 3).

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

Sohns, F.

Pitzer, M.

Gundert-Remy, U.

Die **Produktinformation** umfasst alle behördlich genehmigten Informationen zu einem Arzneimittel, unter anderem die Fachinformation für Fachkreise und die Gebrauchsinformation („Packungsbeilage“) für Patientinnen und Patienten.

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ist der für die Bewertung und Überwachung der Sicherheit von Humanarzneimitteln zuständige wissenschaftliche Ausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Der PRAC setzt sich aus Vertretern aus allen Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums, wissenschaftlichen Experten, Vertretern der Heilberufe und Vertretern der Patientenorganisationen zusammen. Zu seinen Aufgaben gehören u. a. die Erkennung, Bewertung, Verringerung und Kommunikation von Arzneimittelrisiken unter Berücksichtigung ihres therapeutischen Nutzens; die Konzeption und Bewertung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Studies, PASS) sowie Pharmakovigilanz-Audits. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in Amsterdam statt.

Tabelle 1: Informationen zu einem spezifischen Risiko (alle Drug Safety Mails sind auf der [AkdÄ-Website](#) erhältlich)

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Atomoxetin (Handelsnamen: Agakalin, Atomoxe, Atomoxetin, Strattera)		
Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen	Information des BfArM: Zusammenhang zwischen Atomoxetin und beobachteten Fällen von aggressiver Verhaltensweise, Feindseligkeit und emotionaler Labilität sowie Serotoninsyndrom und Bruxismus als möglich zu bewerten	DSM 2025-15
Beyfortus		
Prävention von Erkrankungen der unteren Atemwege mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) bei Neugeborenen und Säuglingen	Information des PEI: Einfuhr von Beyfortus mit französischer Beschriftung	DSM 2025-12
Emblaveo (Aztreonam/Avibactam)		
Infektionen wie u. a. komplizierte intraabdominale Infektionen, nosokomiale Pneumonien, komplizierte Harnwegsinfektionen sowie von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen	RHB: Risiko von rissigen oder zerbrochenen Durchstechflaschen	DSM 2025-10
Fenofibrat und Bempedoinsäure		
Hypercholesterinämie und gemischte Hyperlipidämie	Letter to the Editor: erniedrigte HDL-C-Werte unter Fenofibrat und Bempedoinsäure	DSM 2025-24
Ixchiq (Chikungunya-Impfstoff (lebend))		
aktive Immunisierung zur Vorbeugung von Erkrankungen durch das Chikungunya-Virus (CHIKV) bei Personen ab 12 Jahren	RHB: neue Kontraindikation bei Patienten ab 65 Jahren, während die EU-weite Überprüfung läuft	DSM 2025-22
Livopan		
kurzzeitige Schmerzzustände von leichter bis mittlerer Intensität, wenn ein schnelles An- und Abfluten der analgetischen Wirkung gewünscht wird	RHB: Risiko eines Gaslecks/Unterbrechung der Gaszufuhr	DSM 2025-18
Mounjaro (Tirzepatid)		
Typ-2-Diabetes mellitus und Gewichtsmanagement	ergänzende Klarstellung zur Information von AMK/ZL: Probleme bei der Entnahme der letzten Dosis	DSM 2025-11 DSM 2025-05
Opzelura 15 mg/g Creme (Ruxolitinibphosphat)		
nichtsegmentaler Vitiligo mit Beteiligung des Gesichts bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	RHB: wichtige Informationen zu Partikeln in Opzelura-Creme	DSM 2025-19
Paracetamol		
leichte bis mäßig starke Schmerzen und/oder von Fieber	Information von Pharma Deutschland: gefährliche „Paracetamol Challenge“	DSM 2025-07
Referenzdatenbank für Fertigarzneimittel		
	Information des BfArM: Referenzdatenbank für Fertigarzneimittel gemäß § 31b SGB V	DSM 2025-23
Vancomycin Eberth 500 mg bzw. 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung sowie Clarithromycin Eberth 500 mg Pulver zur Herstellung einer		
systemische Anwendung bei verschiedenen bakteriellen Infektionen	Information des BfArM: Empfehlung zur Sterilfiltration vor parenteraler Anwendung	DSM 2025-09
Veozza (Fezolinetant)		
moderate bis schwere vasomotorische Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind	RHB: Risiko für arzneimittelbedingten Leberschaden und neue Empfehlungen zur Überprüfung der Leberfunktion vor und während der Behandlung	DSM 2025-03
AMK/ZL – Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker/Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V.; BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; DSM – Drug Safety Mail; PEI – Paul-Ehrlich-Institut; RHB – Rote-Hand-Brief		

Tabelle 2: Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation infolge der Bewertung von Sicherheitssignalen durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. November 2024 DSM 2025-02		
Azathioprin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	nichtzirrhotische portale Hypertonie, portosinusoidale Gefäßerkrankung
Risperidon Lösung zum Einnehmen	3. Wie ist das Arzneimittel einzunehmen?	Abmessen der Dosis nur mit der Dosiervorrichtung (Pipette oder Spritze), die mit dem Arzneimittel geliefert wird, um Überdosierungen zu vermeiden
Stickstoffmonoxid	4.4 Warnhinweise	Lungenödem bei Patienten mit Venenverschlusskrankheit
PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Januar 2025 DSM 2025-08		
Afatinib	4.8 Nebenwirkungen	aberrantes Wimpernwachstum
Lenvatinib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Tumorlysesyndrom (TLS); Patienten mit TLS-Risikofaktoren wie hohe Tumorlast, vorbestehende Nierenfunktionsstörung und Dehydrierung engmaschig überwachen und bei klinischer Indikation behandeln, ggf. prophylaktische Hydratation in Erwägung ziehen
PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Februar 2025 DSM 2025-14		
Mogamulizumab	4.8 Nebenwirkungen	Kolitis (Häufigkeit: häufig)
PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. März 2025 DSM 2025-17		
Tegafur, Gimeracil, Oteracil	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Hyperammonämie
PRAC-Sitzung vom 7. bis 10. April 2025 DSM 2025-20		
Regorafenib	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	hyperammonämische Enzephalopathie
Oxytetracyclinhydrochlorid, Hydrocortisonacetat, Polymyxin-B-Sulfat (Ohrentropfen, Ohren-/Augentropfen)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Gefahr von Ototoxizität mit Cochlea- oder Vestibularschäden bei Trommelfellperforation; Hypoakusis; Schwindel; Taubheit; Tinnitus; Verstopfung des äußeren Gehörgangs
DSM – Drug Safety Mail; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz		

Tabelle 3: Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Oktober und November 2024 DSM 2025-01		
Acitretin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Stimmungsschwankungen; psychotische Störung
Adapalen 0,3 % / Benzoylperoxid 2,5 %	4.8 Nebenwirkungen	Erythem; Exfoliation der Haut (Abschuppung)
Baclofen (zum Einnehmen, für das Anwendungsgebiet Spastizität der Skelettmuskulatur)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Enzephalopathie (Symptome: Somnolenz, getrübler Bewusstseinszustand, Verwirrtheit, Myoklonus und Koma); generalisierte Verlangsamung des EEG
Dexibuprofen	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Kounis-Syndrom (kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktion, die potenziell zu Myokardinfarkt führen kann); schwere Hautreaktionen einschließlich exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Diclofenac (topische Darreichungsformen; mit Ausnahme ophthalmischer Arzneimittel)	4.3 Gegenanzeigen 4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit	Kontraindikation im dritten Trimenon; im ersten und zweiten Trimenon Anwendung nur, wenn unbedingt erforderlich
Levofloxacin (intravenöse und orale Anwendung)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Knochenmarksversagen einschließlich aplastischer Anämie; Manie; Myoklonie; Hyperpigmentierung der Haut
Lithium	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Demaskierung eines Brugada-Syndroms (erbliche Herzerkrankung, die zu plötzlichem Herztod führen kann); Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsenadenom, Nebenschilddrüsenhyperplasie; Wechselwirkung mit Topiramate (mit Veränderung des Lithiumspiegels); nach bariatrischer Operation evtl. niedrigere Lithiumdosis erforderlich; Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Naloxon/Oxycodon	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Funktionsstörung des Sphincter Oddi mit erhöhtem Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis; verstärkte anticholinerge Wirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von anticholinerg wirkenden Arzneimitteln
Naproxen (systemisch bzw. topisch)	4.3 Gegenanzeigen 4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Systemische Arzneimittel: schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS); toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS); fixes Arzneimittellexanthem. Topische Arzneimittel: Kontraindikation im dritten Trimenon, im ersten und zweiten Trimenon Anwendung nur, wenn unbedingt erforderlich.
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Dezember 2024 DSM 2025-04		
Atorvastatin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	erhöhtes Risiko für Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Verabreichung von Daptomycin; Vaskulitis, lichenoider Arzneimittelreaktion
Ceftazidim	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), arzneimittelbedingter Reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP)
Clevidipin	4.8 Nebenwirkungen	Triglyzeride im Blut erhöht

Tabelle 3 (Fortsetzung 1): Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Hydrochlorothiazid/Nebivolol	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoffen
Minoxidil (topische Darreichungsform)	4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise	Hypertrichose bei Kindern nach versehentlicher topischer Exposition gegenüber Minoxidil
Nimodipin	4.8 Nebenwirkungen	Hypoxie (für das Anwendungsgebiet Subarachnoidalblutung)
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Januar 2025 DSM 2025-06		
Atomoxetin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Serotoninsyndrom; aggressive Verhaltensweise, Feindseligkeit oder emotionale Labilität; Bruxismus (nur bei pädiatrischen Patienten); mit Vorsicht anwenden in Kombination mit serotonergen Arzneimitteln, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern, Opioiden wie Tramadol und tetrazyklischen oder trizyklischen Antidepressiva aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms
Cefpodoxim	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), arzneimittelbedingte Reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP)
Cladribin (außer Arzneimittel mit Indikation Multiple Sklerose)	4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Fallberichte zum Übertritt von Cladribin in die Muttermilch
Dydrogesteron/Estradiol	4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise	Meningeom
Esomeprazol	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs) wie Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Glatiramer	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Post-Injektions-Reaktionen; anaphylaktische Reaktionen
Hydroxycarbamid (außer für zentral zugelassene Arzneimittel)	4.4 Warnhinweise	Interferenz mit Systemen zur kontinuierlichen Überwachung des Blutzuckerspiegels
Methylprednisolon	4.4 Warnhinweise	thyreotoxische periodische Paralyse (TPP) bei Patienten mit Hyperthyreose und Methylprednisolon-induzierter Hypokaliämie; Überwachung der Kalium-Spiegel im Blut
Rivastigmin	4.8 Nebenwirkungen	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Sugammadex	4.8 Nebenwirkungen	neue Informationen zu Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen
Terazosin	4.8 Nebenwirkungen	verstopfte Nase
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Februar 2025 DSM 2025-13		
Allopurinol	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	gleichzeitige Anwendung mit Mercaptopurin oder Azathioprin wegen Berichten über Todesfälle vermeiden; toxische Serumkonzentration von Mercaptopurin bzw. Azathioprin bei gleichzeitiger Gabe möglich mit der Folge einer lebensbedrohlichen Panzytopenie und Myelosuppression; falls gleichzeitige Gabe erforderlich, Mercaptopurin- bzw. Azathioprin-Dosis auf ein Viertel (25 %) der üblichen Dosis senken und häufige hämatologische Überwachung sicherstellen; Patienten anweisen, alle Anzeichen oder Symptome von Knochenmarksuppression (unerklärliche Blutergüsse oder Blutungen, Halsschmerzen, Fieber) zu melden; lichenoider Arzneimittelreaktionen

Tabelle 3 (Fortsetzung 2): Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Amantadin	4.4 Warnhinweise	Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während der Behandlung; Patienten auf Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten überwachen und falls erforderlich eine Behandlung einleiten; Patienten (und Betreuungspersonen von Patienten) hinweisen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten auftreten
Amiodaron	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	primäre Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation
Amitriptylin, Amitriptylinoxid und die Wirkstoffkombination Amitriptylin/Amitriptylinoxid	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich einer Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können; Patienten über die Anzeichen und Symptome informieren und sorgfältig auf Hautreaktionen überwachen; bei Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sofort absetzen und das Arzneimittel bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder anwenden, alternative Behandlung in Betracht ziehen
Fluorouracil (intravenöse Anwendung)	4.4 Warnhinweise	Anstieg der Uracil-Konzentrationen im Blut möglich bei eingeschränkter Nierenfunktion, erhöhtes Risiko für die Fehldiagnose eines DPD-Mangels bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung
Levonorgestrel/Ethinylestradiol, Ethinylestradiol (Kombinationspackung)	4.8 Nebenwirkungen	Transaminasen erhöht
Liothyronin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Interferenzen mit Laboruntersuchungen: Beeinflussung von Immunoassays zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, die auf einer Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung basieren, mit der Folge fälschlicherweise verringerter oder fälschlicherweise erhöhter Testergebnisse. Die Interferenz berücksichtigen, insbesondere bei Unstimmigkeit mit dem klinischen Erscheinungsbild; bei Einnahme biotinhaltiger Arzneimittel bei Anforderung eines Schilddrüsenfunktionstests das Laborpersonal informieren und alternative Tests anwenden.
Pemetrexed	4.5 Wechselwirkungen	Die gleichzeitige Anwendung von Pemetrexed mit OAT3-Inhibitoren (Inhibitoren von Organo-Anion Transportern 3 (z. B. Probenecid, Penicillin, Protonenpumpenhemmer) führt zu einer verzögerten Ausscheidung von Pemetrexed; mit Vorsicht kombinieren.
Salicylsäure (topische Anwendung) Salbe, 100 mg/ml Lösung, Pflaster, Gel und Klebepflaster	4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft; keine Anwendung während der Schwangerschaft, außer zur kurzfristigen Behandlung einer kleinen einzelnen Hautfläche oder einer kleinen einzelnen Warze oder einer kleinen einzelnen Schwielen oder eines kleinen einzelnen Hühnerauges. Nicht bekannt, ob die systemische Exposition nach topischer Anwendung für den Embryo/Fetus schädlich sein kann. Im dritten Schwangerschaftstrimenon kann die systemische Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern zu kardiopulmonaler und renaler Toxizität beim Fetus führen. Am Ende der Schwangerschaft kann es zu einer verlängerten Blutungszeit bei Mutter und Kind kommen und die Geburt kann sich verzögern.
Salicylsäure (topische Anwendung) kutane Anwendung als 10%ige Lösung oder Gel auf der Kopfhaut	4.3 Gegenanzeigen 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Kontraindikation: drittes Trimenon der Schwangerschaft; keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft. Nicht bekannt, ob die systemische Exposition nach topischer Anwendung für den Embryo/Fetus schädlich sein kann. Anwendung während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nur, wenn unbedingt erforderlich, Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich halten. Im dritten Schwangerschaftstrimenon kann die systemische Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern zu kardiopulmonaler und renaler Toxizität beim Fetus führen. Am Ende der Schwangerschaft kann es zu einer verlängerten Blutungszeit bei Mutter und Kind kommen und die Geburt kann sich verzögern.

Tabelle 3 (Fortsetzung 3): Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Salicylsäure (topische Anwendung) Arzneimittel zur ophthalmischen Anwendung	4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Anwendung während der Schwangerschaft möglich, da die systemische Exposition durch Salicylsäure zu vernachlässigen ist.
Zofenopril	4.8 Nebenwirkungen	Palpitationen, Hypotonie, Synkope, Pruritus, Urtikaria, Hyperkaliämie
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im März 2025 DSM 2025-16		
Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Bismut(III)-valproat, Calciumdivalproat, Magnesiumvalproat	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme und Angioödem ► Patienten über die Symptome informieren und engmaschig überwachen, bei Symptomen sofortige Abklärung und Abbruch der Behandlung erforderlich; gleichzeitige Behandlung mit Clozapin kann das Risiko für Neutropenie und Clozapin-induzierte Myokarditis erhöhen ► falls die gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, ist sorgfältige Überwachung in Bezug auf beide Nebenwirkungen erforderlich; Pleuraerguss (eosinophil); Hyperpigmentierung
Tacrolimus (systemische Darreichungsformen)	4.4 Warnhinweise	neben Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen auch andere Malignome, einschließlich Hautkrebs und Kaposi-Sarkom; Kombination mit Immunsuppressiva wie Antilymphozyten-Antikörpern (d. h. Basiliximab, Daclizumab) erhöht das Risiko von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen. Berichte über EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negative Patienten mit erhöhtem Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen ► vor Beginn der Therapie die EBV-VCA-Serologie untersuchen; während der Behandlung: sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR; Einwirkung von Sonnenlicht oder UV-Licht wegen des möglichen Risikos maligner Hautveränderungen durch geeignete Kleidung und Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit hohem Lichtschutzfaktor einschränken
Estradiol/Nomegestrolacetat	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	in Kombination mit Hepatitis-C-Therapie regime wie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir, mit oder ohne Ribavirin, sowie Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: Erhöhung der ALT um mehr als das Fünffache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger ► Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Gabe
Macrogol 3350-Kombinationen (zum Einnehmen)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Krampfanfälle bei Patienten mit oder ohne Krampfanfälle in der Vorgesichte (meist mit Elektrolytanomalien wie schwerer Hyponatriämie) ► Vorsicht geboten bei Patienten mit bekannten Krampfanfällen, erhöhtem Anfallsrisiko oder Elektrolytstörung; Ösophagusperforation (Boerhaave-Syndrom) in Verbindung mit übermäßigem Erbrechen (meist bei älteren Patienten) ► Patienten anweisen, die Anwendung abzubrechen und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, bei unstillbarem Erbrechen und anschließenden Brust-, Nacken- und Bauchschmerzen, Dysphagie, Hämatemesis oder Atemnot
Spirolacton	4.4 Warnhinweise	Senkung der Plasmaspiegel von Mitotan bei Patienten mit Nebennierenrindenzinomen ► nicht gleichzeitig anwenden
Bilastin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	QT-Verlängerung im EKG, Risiko für Torsade de pointes ► Vorsicht bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, bekannter QT/QTc-Verlängerung, Bradykardie oder Einnahme anderer Arzneimittel, die mit QT/QTc-Verlängerung verbunden sind
Oxycodon	4.4 Warnhinweise	Aktualisierte wissenschaftliche Schlussfolgerungen zum Warnhinweis bezüglich Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi: Dysfunktion des Sphinkter Oddi kann den biliären und/oder pankreatischen Sphinkter betreffen.

Tabelle 3 (Fortsetzung 4): Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im April 2025 DSM 2025-21		
Aciclovir	4.2 Dosierung 4.4 Warnhinweise	Adipöse Patienten: Dosis für Erwachsene basierend auf dem Idealgewicht und nicht dem tatsächlichen Körpergewicht, da andernfalls erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können. Bei adipösen Patienten, insbesondere bei Nierenfunktionsstörungen oder bei Älteren, Dosisreduktion erwägen.
Capecitabin	4.4 Warnhinweise	Kontraindikation bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist der Uracilspiegel im Blut ggf. erhöht und daher mit Vorsicht zu interpretieren.
Fentanyl (transdermales Pflaster, Injektionslösung)	2. Was sollten Sie vor der Anwendung des Arzneimittels beachten?	„Boxed Warning“ zu Abhängigkeit und Sucht
Iobitridol	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Kontrastmittelenzephalopathie: Symptome: neurologische Dysfunktion wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, kortikale Blindheit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koordinationsverlust, Hemiparese, Aphasie, Bewusstlosigkeit, Koma und Hirnödem, die gewöhnlich innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Verabreichung auftreten und innerhalb von Tagen wieder abklingen
Lanthan	4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise	Darmobstruktion
Mesalazin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri; Symptome: schwere oder wiederkehrende Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Tinnitus)
Metformin	4.4 Warnhinweise	keine Anwendung bei bekannter mitochondrialer Erkrankung wie mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) aufgrund des Risikos einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen
Nebivolol	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Gleichzeitige Anwendung mit Sulfonylharnstoffen erhöht das Risiko für eine schwere Hypoglykämie. Blutzuckerspiegel sorgfältig überwachen.
Oxaliplatin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Splenomegalie; mikroangiopathische hämolytische Anämie im Zusammenhang mit hämolytisch-urämischem Syndrom oder Coombs-positiver hämolytischer Anämie
Promethazin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Vorsicht bei Patienten mit ausgeprägter Bradykardie, kardiovaskulärer Erkrankung, erblicher Form der Verlängerung des QT-Intervalls und gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen können, wie z. B. Chlorpromazin, Levomepromazin, Sulpirid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Citalopram, Halofantrin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin. QT-Verlängerung; Torsade de pointes; malignes neuroleptisches Syndrom; psychomotorische Hyperaktivität; Halluzinationen; Aggression; Thrombozytopenie. Bei Überdosierung wurden Fälle schwerer Arrhythmien mit tödlichem Ausgang beschrieben.

DSM – Drug Safety Mail; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz

Die Drug Safety Mail ist ein kostenfreier Service mit wichtigen Informationen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln und kann [hier](#) abonniert werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Friederike Sohns

PD Dr. med. Martina Pitzer

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy

„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>.

Epinephrin (Eurneffy) – Markteinführung

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Epinephrin (Adrenalin) zur intranasalen Gabe ist indiziert zur Notfallbehandlung bei allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) aufgrund von Insektenstichen oder -bissen, Lebensmitteln, Arzneimitteln und anderen Allergenen sowie bei idiopathischer oder belastungsbedingter Anaphylaxie.

Epinephrin ist ein nicht selektiver Agonist an α - und β -Adrenorezeptoren. Dadurch vermindert es die Histamin-induzierte Vasodilatation und Gefäßpermeabilität, die während der Anaphylaxie auftritt. Des Weiteren wirkt Epinephrin dem anaphylaxiebedingten Blutdruckabfall durch eine Erhöhung von Herzfrequenz und Schlagvolumen entgegen. Epinephrin führt zudem zur Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur und lindert auch Pruritus, Urtikaria und Angioödeme bei Anaphylaxie.

Markteinführung

Epinephrin zur intranasalen Gabe wurde im August 2024 in der EU zugelassen und im Mai 2025 in Deutschland eingeführt.

Bewertung

Erstmalig ist nun Epinephrin (Adrenalin) als Nasenspray zur Notfallbehandlung bei Anaphylaxie zugelassen. Die Behandlung ist bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht (KG) ≥ 30 kg angezeigt. Die empfohlene Anfangsdosis ist eine einmalige nasale Gabe von 2 mg, beim Einführen des Nasensprays ist auf die korrekte Richtung und Tiefe zu achten (vgl. Schulungsmaterial). Wenn nach etwa zehn Minuten keine klinische Besserung eingetreten ist oder wenn nach der anfänglichen Behandlung eine Verschlechterung eintritt oder die Symptome erneut auftreten, sollte eine zweite Dosis in dasselbe Nasenloch gegeben werden. Gleichzeitig ist medizinische Notfallhilfe zu holen.

In den klinischen Studien wurden pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter erhoben. Im Vergleich zum Epinephrin-Autoinjektor scheint das Nasenspray langsamer anzufuten und niedrigere C_{max} -Werte (maximale Plasmakonzentration) zu erreichen, wenn auch die Gesamtexposition nach 60 Minuten vergleichbar oder sogar höher war. Erst nach zweimaliger Gabe innerhalb von 10 Minuten werden höhere C_{max} -Werte als bei Verabreichung mittels Autoinjektor erreicht. Ob dies in einer Notfallsituation bei Anaphylaxie relevant sein könnte, lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten. Die Erhöhung des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz war unter dem Nasenspray höher als bei intramuskulärer Injektion (z. B. über Autoinjektor) und hielt auch längere Zeit an.

Probanden < 4 und > 55 Jahren wurden in die Studien nicht eingeschlossen sowie auch solche mit Bluthochdruck, kardiovaskulären Erkrankungen oder jeglichen sonstigen Erkrankungen oder schweren Allergien. Die Anwendung an diesen Patienten könnte mit höherem Risiko für Nebenwirkungen verbunden sein. Ausgeschlossen wurden auch Probanden mit nasalen Frakturen und Verletzungen, Polypen, Epistaxis, Septumdeviation u. Ä. Der Einfluss dieser Faktoren auf die Pharmakokinetik des Epinephrin-Nasensprays ist derzeit nicht abschließend zu bewerten. In der Studie an Patienten mit allergischer Rhinitis und nasaler Allergenprovokation (NAC) stiegen der mediane Blutdruck und die mediane Herzfrequenz unter dem Nasenspray an, aber das mediane Ansprechen war nach 5–15 Minuten geringer als bei der Anwendung ohne NAC.

Die Rate an Patienten mit behandlungsbedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) war in den Studien unter dem Nasenspray deutlich höher als unter der i.m.-Injektion und dem Epinephrin-Autoinjektor, bei einmaliger Gabe (22,4 % vs. 6,7 % vs. 3,6 %) und auch nach zweifacher Gabe (14,3 % vs. 0 % vs. 2,4 %). Die nasalen Beschwerden wie Rhinorrhö, Nasenödeme, Rhinalgie, Nasenverstopfung traten naturgemäß nur unter dem Nasenspray, aber nicht unter der i.m.-Injektion oder dem Autoinjektor auf. Vasculäre und kardiale UAW wie z. B. erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz und Palpationen wurden unter dem Nasenspray und der i.m.-Injektion, aber nicht unter dem Autoinjektor berichtet.

Das Nasenspray stellt eine Alternative zur i.m.-Gabe mittels Autoinjektor bei Anaphylaxie dar. Grundsätzlich scheint das Nasenspray genauso wirksam zu sein wie die i.m.-Gabe mittels Autoinjektoren oder direkter Injektion von Epinephrin. Es ist mit etwas mehr systemischen Nebenwirkungen zu rechnen als unter den Epinephrin-Autoinjektoren. Größte Unsicherheit stellen laut Risikomanagementplan derzeit die potenziellen Medikationsfehler bei der Selbstapplikation des Nasensprays dar. So darf das Nasenspray nicht vorgepumpt werden (keine Test- oder Vorab-Sprühstöße). Daher sowie zur eventuellen Wiederholungsgabe sollten immer zwei Nasensprays verordnet und mitgeführt werden. Allerdings entfallen versehentliche, unbeabsichtigte Injektionen bei falscher Handhabung wie bei Autoinjektoren. Des Weiteren ist die Lagerung des Nasensprays unkritischer, während Autoinjektoren bei Erwärmung über 25°C an Wirkung verlieren.

Die Therapiekosten liegen derzeit für das Nasenspray deutlich höher als z. B. für die Autoinjektoren. Insgesamt wurden in den durchgeführten Studien keine größeren Sicherheitsbedenken festgestellt und der Risikomanagementplan zeigt keinen wesentlichen Unterschied zum Autoinjektor.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Zulassung des Epinephrin-Nasensprays basiert auf umfangreichen Literaturdaten, die die langjährige Anwendung des Wirkstoffs bei allergischen Reaktionen beschreiben, in Kombination mit pharmakodynamischen Daten als Surrogat für die Wirksamkeit der neuen Darreichungsform. Aufgrund ethischer und praktischer Einschränkungen war es nicht möglich, randomisierte, kontrollierte klinische Studien durchzuführen, um die Wirksamkeit des Nasensprays zur Behandlung schwerer allergischer Reaktionen und Anaphylaxie zu evaluieren.

Epinephrin wird seit mehr als 60 Jahren zur Behandlung von Anaphylaxie angewendet. In Europa werden 0,3 mg als i.m.-Injektion bei Patienten mit > 25–30 kg KG empfohlen. Die verfügbaren Autoinjektoren mit Epinephrin geben 0,15 mg (7,5–25 kg KG) bzw. 0,30 mg (> 25–30 kg KG) bei der i.m.-Injektion ab. Die Anwendung der Autoinjektoren gilt als Standard bei Allergikern.

Als pharmakodynamische Parameter wurden die Herzfrequenz (HF) und der systolische Blutdruck (SBP) ausgewählt, die zuverlässig die agonistische α 1- (SBP) und β 1-adrenerge (HF) Wirkung aufzeigen und somit als Surrogatparameter für die Wirksamkeit gelten. Die Rationale zur Verwendung dieser Parameter ist, dass über die β 2-Rezeptoren vermittelte Effekte wie Bronchodilatation, koronare Vasodilatation und die Verringerung der Freisetzung von Mastzellenmediatoren bei Personen mit schweren allergischen Reaktionen nicht direkt gemessen werden können. Bei niedrigen Epinephrindosen werden bevorzugt β 2-Rezeptoren aktiviert, sodass der periphere Widerstand gesenkt wird und der diastolische Blutdruck sinkt. Sobald jedoch die Epinephrinkonzentration so weit ansteigt, dass auch die α 1-Rezeptoren stimuliert werden, tritt die Vasokonstriktion in den Vordergrund. Damit wird die β 2-vermittelte Vasodilatation umgekehrt und der Blutdruck steigt an. Bei einem Blutdruckanstieg kann daher davon ausgegangen werden, dass die Epinephrinkonzentration für die pharmakologisch gewünschte β 2-vermittelte Wirkung ausreichend ist.

Neben den klinischen Dosisfindungsstudien der Phase 1 wurden auch fünf weitere Phase-1-Studien zur Evaluation der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik durchgeführt, die u. a. das Nasenspray mit dem Autoinjektor Epipen (in Deutschland: Fastjekt) und der i.m.-Injektion von Epinephrin verglichen.

Als pharmakokinetische Parameter wurden die C_{max} , die Zeit bis zum Erreichen der C_{max} (t_{max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC) zu unterschiedlichen Zeitpunkten im direkten Vergleich zum Epinephrin-Autoinjektor und der i.m.-Injektion von Epinephrin betrachtet. Neben dem Blutdruck und der Herzfrequenz als Surrogate für die pharmakodynamische Wirkung wurden auch potenzielle Dosierfehler bei der Selbstapplikation und die Effekte von signifikanten Dosierfehlern auf pharmakokinetische Parameter sowie die Verträglichkeit und die Sicherheit evaluiert. In einer der Studien wurden Probanden mit allergischer Rhinitis eingeschlossen, in zwei weiteren Studien Probanden mit Typ-I-Allergien. Untersucht wurde auch die wiederholte Gabe des Epinephrin-Nasensprays in die gleiche oder in die andere Nasenseite nach zehn Minuten.

Das pharmakokinetische Profil des Nasensprays entsprach weitgehend dem Profil des Autoinjektors und der i.m.-Injektion, wobei nach einmaliger Gabe des Nasensprays die t_{max} -Werte höher und die C_{max} -Werte niedriger als unter dem Autoinjektor Epipen waren. Die Gesamtexposition, gemessen an der letzten AUC, war im Vergleich zum Epipen und zur Epinephrin-Injektion höher. Dies spiegelt sich im Anstieg von SBP und HF, der in den ersten zehn Minuten nach der Verabreichung im Bereich der Epinephrin-Injektionsbehandlungen (i.m.-Injektion oder Autoinjektor) lag und bis zu 60 Minuten lang höher blieb als in den Vergleichsarmen. Nach zwei nasalen Dosen im Abstand von zehn Minuten war die Gesamtexposition (AUC_{last}) am höchsten bei Verabreichung in die gleiche Nasenseite und deutlich höher als unter dem Autoinjektor und auch höher als bei Verabreichung in beide Nasenlöcher. Der Anstieg von SBP und HF war denjenigen nach zweimaliger Injektion mit dem Autoinjektor vergleichbar.

Tabelle 1: Klinische Studien mit dem Epinephrin-Nasenspray

Studie	Design	Endpunkte	Studienarme	eingeschlossene Personen
EPI 10	einmalige Gabe	PK/PD	0,65 mg ENS 1,0 mg ENS 2,0 mg ENS	57 pädiatrische Patienten mit Typ-I-Allergien (≥ 4 Jahre + ≥ 30 kg)
EPI 15	einmalige Gabe und mehrfache Gabe mit Cross-Over	PD/Bioverfügbarkeit von Epinephrin im Vergleich: 2,0 mg ENS vs. 0,3 mg Epipen vs. 0,3 mg Epinephrin (i.m.-Injektion*)	Teil 1: einmalige Dosis Teil 2: zwei Dosen ENS in die rechte Naris im Abstand von 10 Minuten je eine Dosis ENS in die linke und rechte Naris im Abstand von 10 Minuten je eine Dosis Epipen in den linken und rechten Oberschenkel (anterolateral) im Abstand von 10 Minuten	59 gesunde Probanden
EPI 16	partiell randomisiert, mit Cross-Over	PD/Bioverfügbarkeit von Epinephrin im Vergleich: 2,0 mg ENS vs. 0,3 mg Epipen vs. 0,3 mg Epinephrin (i.m.-Injektion*)	2,0 mg ENS 0,3 mg Epinephrin i.m.* 0,5 mg Epinephrin i.m.* 2,0 mg ENS nach nasaler Allergenprovokation	36 Patienten mit allergischer Rhinitis
EPI 17	randomisiert, mit Cross-Over	PD/Bioverfügbarkeit von Epinephrin im Vergleich: 2,0 mg ENS (Selbstverabreichung durch den Probanden) vs. 0,3 mg Epinephrin als i.m.-Injektion* (Verabreichung durch Studienpersonal)	2,0 mg ENS (Selbstverabreichung) vs. 0,3 mg Epinephrin als i.m.-Injektion* (Verabreichung durch Studienpersonal)	42 Patienten mit Typ-I-Allergie
EPI 18	randomisiert, mit Cross-Over	PD/PK Bioverfügbarkeit von Epinephrin im Vergleich: zwei Dosen 2,0 mg ENS oder 0,3 mg Epinephrin (i.m.-Injektion*) bei aktiver allergischer Rhinitis vs. zwei Dosen ENS unter normalen nasalen Bedingungen	normale nasale Bedingungen: zwei Dosen 2,0 mg ENS in die linke und rechte Naris zwei Dosen 0,3 mg Epinephrin als i.m.-Injektion* in den linken und rechten Oberschenkel (anterolateral) aktive allergische Rhinitis: zwei Dosen 0,3 mg Epinephrin als i.m.-Injektion* in den linken und rechten Oberschenkel (anterolateral) zwei Dosen 2,0 mg ENS in die linke und rechte Naris zwei Dosen 2,0 mg ENS in die rechte Naris	43 Patienten mit Typ-I-Allergie

* die i.m.-Injektion erfolgte unter Verwendung einer Spritze mit Nadel;
ENS: Epinephrin-Nasenspray; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik.

Nach nasaler Provokation waren C_{max} und AUC_{last} nach einmaliger Verabreichung des Nasensprays bei Probanden mit induzierter allergischer Rhinitis niedriger als bei Probanden unter normalen nasalen Bedingungen, aber vergleichbar mit einer i.m.-Injektion. Der mittlere Anstieg von SBP und HF war unter dem Nasenspray höher als unter der i.m.-Injektion, unabhängig von der nasalen Situation und davon, ob das Arzneimittel in das gleiche oder das gegenüberliegende Nasenloch verabreicht wurde.

In der EPI-10-Studie wurde gezeigt, dass das Nasenspray auch bei pädiatrischen Allergikern mit ≥ 30 kg KG zu einer Epinephrinabsorption führt, die mit der bei Erwachsenen beobachteten Absorption vergleichbar ist. Dies galt auch für den Anstieg von SBP und HF. Diese pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien belegen, dass Epinephrin bei Applikation als Nasenspray gut resorbiert wird und pharmakologische Wirkungen zeigt, die der Verabreichung i.m. oder per Autoinjektor vergleichbar sind.

Ausgewählte Nebenwirkungen

Sehr häufige ($\geq 1/10$) Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Nasenbeschwerden und Halsschmerzen. Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) treten auf: Angst, Tremor, Palpitationen, Rhinorrhö, Nasenödeme, Rhinalgie, Nasenverstopfung, erhöhter Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz. Schwerwiegende Nebenwirkungen können sein Angina pectoris, Herzarrhythmien, Stress-Kardiomyopathie, Tachyarrhythmie, Tachykardie, ventrikuläre Ektopie, Hypertonie und Parästhesien.

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Nach Anwendung des Nasensprays sollte der Patient unverzüglich medizinische Notfallhilfe in Anspruch nehmen.
- Bei Aktivierung des Nasensprays wird die gesamte Dosis abgegeben. Das Nasenspray darf nicht vorgepumpt (keine Test- oder Vorab-Sprühstöße) und nicht in die Augen oder den Mund gesprüht werden.
- Ärzte, die dieses Arzneimittel verschreiben, sollten geeignete Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass der Patient die Indikation und Anwendung des Nasensprays vollumfänglich versteht.
- Es wird dringend empfohlen, auch die unmittelbaren Angehörigen (z. B. Eltern, Betreuungspersonen, Lehrer) des Patienten über die korrekte Anwendung dieses Arzneimittels aufzuklären.
- Es ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer Herzerkrankung, hohem Augeninnendruck, schwerer Nierenfunktionsstörung, Prostataadenom, Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hyperthyreose, kardiovaskulärer Erkrankung, Hypertonie oder Diabetes, älteren Personen und Schwangeren sowie bei gleichzeitiger Gabe von Antiarrhythmika und Herzglykosiden.
- Das Nasenspray enthält Benzalkoniumchlorid, das Reizungen oder Schwellungen in der Nase verursachen kann.
- Die Wirkung von Epinephrin kann durch trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer, COMT-Hemmer, Schilddrüsenhormone, Theophyllin, Parasympatholytika, bestimmte Antihistaminika (Diphenhydramin, Chlorpheniramin), Levodopa und Alkohol verstärkt werden

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, ggf. unter Einbeziehung einer patienten-

bezogenen Ansprache. Das behördlich beauftragte und genehmigte Schulungsmaterial zu Eurneffy ist [hier](#) verfügbar ([Begleitschreiben](#), [Patientenkarte](#), [Gebrauchsanweisung](#), [Video für den Arzt](#)).

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten ²
2 mg Nasenspray, Lösung in Einzeldosisbehältnis	1 x 2 mg bzw. 2 x 2 mg ³ nasal	147,21–294,42 €

Stand Lauer-Taxe: 15.07.2025.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); ³einmalige Gabe zur Notfallbehandlung für Personen ab 30 kg (Höchstdosis 4 mg [zwei Einzeldosen]: Anweisungen hierzu siehe Produktinformation).

Weiterführende Informationen

Das Epinephrin-Nasenspray Eurneffy wurde bislang noch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V vom [G-BA](#) aufgenommen.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Eurneffy](#), erschienen am 5. September 2024. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 21. Juni 2025 vorab online veröffentlicht.

Neue Mitglieder der AkdÄ

Die AkdÄ heißt die folgenden neuen außerordentlichen Mitglieder willkommen:

Dr. med. Erik Chankiewitz

Facharzt für Augenheilkunde, Chefarzt der Augenklinik, Städtisches Klinikum Braunschweig

[Vita](#)

Prof. Dr. Simone Dohle

Dipl. Psychologin, Leiterin des Labors für Gesundheit- und Risikokommunikation, Universitätsklinikum Bonn

[Vita](#)

Prof. Dr. med. Simone Hettmer

Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikdirektorin der Klinik und Poliklinik für Pädiatrie I, Universitätsklinikum Halle (Saale)

[Vita](#)

Dr. sc. hum. Waldemar Siemens, M.Sc., Dipl.

Medizinische Biometrie/Biostatistik, Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Statistiker, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg

[Vita](#)

PD Dr. med. Emilia Stegemann

Fachärztin für Innere Medizin und Angiologie und Kardiologie, Ärztliche Direktorin und Chefärztin der Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Angiologie, Agaplesion Diakonie Kliniken Kassel

[Vita](#)

Dr. med. Christoph Werner

Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Assistenzarzt, Klinik für Innere Medizin III, Fachbereich Endokrinologie/Diabetologie und Stoffwechselerkrankungen, Universitätsklinikum Jena

[Vita](#)

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

(<https://www.akdae.de/fortbildung#c25603>)



Online-Veranstaltung

Kooperation zwischen der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin sowie der AkdÄ

10.12.2025, 19:30–21:30 Uhr

- **Neue Arzneistoffe des Jahres 2025**
Sven Siebenand, Eschborn, Pharmazeutischen Zeitung
- **Aktuelle Aspekte einer sicheren Pharmakotherapie**
Friederike Sohns, Dr. med. Elisa Harms, Bundesärztekammer/AkdÄ, Berlin

Die Veranstaltung wurde mit 2 Punkten für die ärztliche Fortbildung von der Ärztekammer Berlin anerkannt.

Weitere Informationen und Anmeldung:

[Online-Seminar – Aktuelle Aspekte einer sicheren Pharmakotherapie | Ärztekammer Berlin.](#)

Fortbildungsveranstaltung in Stuttgart

Kooperation zwischen der Bezirksärztekammer Nordwürttemberg und der AkdÄ während des 60. Ärztekongresses im Rahmen der Fachmesse Medizin

31.01.2026, 14:00–18:00 Uhr

Internationales Congresscenter Stuttgart, Messeplazza 1, 70629 Stuttgart

- **Depressive Störungen bei Kindern und Jugendlichen**
PD Dr. med. Martina Pitzer, Eltville, Mitglied des Vorstands der AkdÄ
- **Gewichtsreduktion mit GLP-1-Agonisten?**
Dr. med. Andreas Klinge, Hamburg, stellvertretender Vorsitzender der AkdÄ
- **Neue Arzneimittel – eine kritische Bewertung**
Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling, Titisee-Neustadt, Mitglied der AkdÄ

Moderation: Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling

AkdÄ-Fortbildungstag in Berlin

„Rationale Pharmakotherapie – Unabhängige Arzneimittelinformationen“

21.02.2026, 10:00–14:00 Uhr

Kaiserin-Friedrich-Stiftung, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

Weitere Informationen folgen.

Fortbildungsveranstaltung in Halle

Kooperation zwischen der Ärztekammer Sachsen-Anhalt, der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt und der AkdÄ

18.04.2026, 10:00–14:00 Uhr

Leopoldina, Nationale Akademie der Wissenschaften, Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale)

Weitere Informationen folgen.

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>



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/newsletter/anmeldung>



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>



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

PD Dr. med. Katrin Farker
Prof. Dr. med. Michael Freitag
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Dr. med. Michael Zieschang (V. i. S. d. P.)

Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

Friederike Sohns
Dipl.-Biol. Henry Pacht (Grafik & Layout, Satz, Online-Realisierung)
Sonja Schulze (Sekretariat)

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
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 2025

