



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 53 – Ausgabe 2

Juni 2026



© 1933hik | Stock/Getty-Images

ENTSCHEIDUNGEN BRAUCHEN DATEN: VON IMPFSTUDIEN BIS ZU REGULATORISCHEN GRENZFÄLLEN

In dieser Ausgabe:

- Ist die Impfung gegen das Varizella-zoster-Virus auch gegen Demenz wirksam?
- Der Zahn der Zeit – Hazard Ratio und Kaplan-Meier-Kurven
- Schwere Hypoglykämie nach Umstellung von Insulin icodec (Awiqli) auf Insulin glargin
- Reicht eine Kasuistik, um ein zielgerichtetes Arzneimittel zuzulassen?



EDITORIAL	
Ist die Shingrix-Impfung gegen Herpes zoster sicher? Und schützt sie möglicherweise vor Demenz?	82
THERAPIE AKTUELL	
Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) im Wandel: Chancen und Grenzen moderner Zweitlinienoptionen	84
Behandlung der häufigsten Subtypen der chronischen induzierbaren Urtikaria bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren	90
Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab sechs Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen	95
ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET	
Ist die Impfung gegen das Varizella-zoster-Virus auch gegen Demenz wirksam?	103
EVIDENZBASIERTE MEDIZIN	
Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?	
Der Zahn der Zeit – Hazard Ratio und Kaplan-Meier-Kurven	107
NEBENWIRKUNGEN AKTUELL	
Herpes zoster nach Herpes-zoster-Impfung?	113
Schwere Hypoglykämie nach Umstellung von Insulin icodec (Awiqli) auf Insulin glargin	116
Lungentoxizität nach Einnahme von Nitrofurantoin	117
KOMMENTARE	
Reicht eine Kasuistik, um ein zielgerichtetes Arzneimittel zuzulassen?	119
LESERBRIEFE	
Zum Beitrag: Therapie des unzureichend kontrollierten Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren: Leitlinien, Optionen, Herausforderungen	121
ZITATE	
Wenn Erwartungen stärker sind als Daten: Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie	122
PERSONALIA	
Mitglieder der AkdÄ	124

Ist die Shingrix-Impfung gegen Herpes zoster sicher? Und schützt sie möglicherweise vor Demenz?

Beim Herpes-zoster-Impfstoff Shingrix standen in den letzten Jahren zwei Fragestellungen im Fokus: Kann der Impfstoff selbst die Krankheit Herpes zoster auslösen? Und schützt er möglicherweise vor Demenz? Beide Narrative werden in der Fachöffentlichkeit diskutiert – und beide sollten nüchtern und evidenzbasiert eingeordnet werden: In dieser AVP-Ausgabe thematisieren deshalb zwei Artikel zur Herpes-zoster-Impfung die oben aufgeworfenen Fragen zum Nutzen und zu potenziellen Risiken (1, 2).

Nachdem bereits im Jahr 2009 der Lebendimpfstoff Zostavax gegen Herpes zoster in Europa eingeführt wurde, kam 2017 der Totimpfstoff Shingrix auf den Markt (GKV-Leistung seit 2019). Dieser bietet einen länger anhaltenden Schutz, geht jedoch mit einer höheren Rate lokaler Reaktionen einher. Nach Einführung des inaktivierten Totimpfstoffs veranlassten vermehrte Verdachtsmeldungen zu zosterähnlichen Hautreaktionen nach der Impfung eine genauere Untersuchung, ob im zeitlichen Umfeld der Impfung gehäuft Herpes-zoster-Virus (VZV)-Reaktivierungen auftreten. Hierzu wurden durch das Paul-Ehrlich-Institut im Jahr 2020 über sechs Monate entsprechende Fälle gesammelt und ausgewertet (1). Bei den insgesamt 72 untersuchten Fällen stellte sich heraus, dass es sich in etwa der Hälfte der Fälle um andere Hauteffloreszenzen handelte (HSV, Ekzeme, unspezifische Ekzeme), während sich bei den übrigen Fällen tatsächlich eine VZV-Reaktivierung bestätigte. Dabei wurde jeweils der Wildtyp des Virus nachgewiesen – also bereits bei den Patienten vorhandene, in Ganglienzellen persistierende Viren. Überraschend ist dies nicht, denn bei dem Impfstoff handelt es sich um eine rekombinant hergestellte Untereinheit des Virus, die selbst nicht replikationsfähig ist.

Zwei Phänomene sind vermutlich dafür verantwortlich, einen Zusammenhang von Impfung und VZV-Reaktivierung anzunehmen: Zum einen wird aus einem zeitlichen Zusammenhang Kausalität abgeleitet und zum anderen verstärkt der sogenannte Reporting Bias diesen Eindruck: Tritt eine VZV-Reaktivierung zufällig kurz nach der Impfung auf, wird sie sowohl von Patienten als auch von den behandelnden Ärzten eher mit der Impfung in Zusammenhang gebracht und dementsprechend häufiger gemeldet. Da der Impfschutz jedoch in den ersten Tagen nach der Impfung (10–14 Tage) noch nicht besteht, ist in dieser Zeit weiterhin mit spontan auftretenden Herpes-zoster-Fällen zu rechnen, die allein aufgrund der hohen Hintergrundinzidenz auftreten. Wenn solche Fälle zeitlich kurz nach einer Impfung beobachtet werden, handelt es sich daher um zufällige Koinzidenzen und nicht um durch die Impfung ausgelöste Ereignisse. Vor diesem Hintergrund liegt die Anzahl der Verdachtsmeldungen einer möglichen VZV-Reaktivierung im zu erwartenden Bereich. Dennoch ist es angesichts der oben beschriebenen Wahrnehmungsphänomene nicht verwunderlich, dass diese Ereignisse häufig mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden.

Während sich die Debatte zur Zosterimpfung primär auf kutane Reaktionen nach der Impfung bezieht, wird im Kontext der Demenzprävention ein davon unabhängiger und durchaus positiver Aspekt untersucht: Mehrere große Registerstudien aus Wales, Australien und Kanada weisen auf eine reproduzierbare Risikoreduktion bezüglich des Auftretens

Freitag, M.

Literatur

1 Schnuch A, Sohns F. Herpes zoster nach Herpes-zoster-Impfung? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2026; 53(2):113–5.

2 von Brevern M. Ist die Impfung gegen Varizella-zoster-Virus auch gegen Demenz wirksam? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2026; 53(2):103–6.

einer Demenzerkrankung nach einer Impfung mit Shingrix hin. Mit diesen Beobachtungsdaten beschäftigt sich ein weiterer Artikel in dieser Ausgabe (2), der untersucht, ob eine Herpes-zoster-Impfung mit Shingrix bei älteren Patienten mit einer geringeren Demenzinzidenz assoziiert sein könnte.

Interessanterweise wurde in einem kürzlich erschienenen Review zusammengetragen, dass auch andere Impfungen (Influenza, Pneumokokken und Tetanus/Diphtherie/Keuchhusten) mit einem geringeren Demenzrisiko einhergehen (3). Unklar bleibt, ob dieser Effekt tatsächlich durch reduzierte Infektionen, ein „Training“ des Immunsystems, unspezifische Effekte durch die Impfungen oder doch durch den mit regelmäßigen Impfungen assoziierten „Healthy vaccine bias“ (z. B. günstigeres Gesundheitsverhalten, besserer Versorgungszugang, höhere kognitive Ressourcen) verursacht wird.

Es bleibt also spannend um die Herpes-zoster-Impfung. Während die wissenschaftliche Evidenz wächst, bleibt die Versorgungslage ernüchternd. Der BARMER-Report zeigt, dass 80 % der Anspruchsberechtigten ab 60 Jahren nicht oder unvollständig geimpft sind – trotz STIKO-Empfehlung und relativ hohem Erkrankungsrisiko (4).

Wie der GKV-Spitzenverband 2023 und die BARMER 2025 zeigten, steigen die Ausgaben für die Herpes-zoster-Impfung bei Kosten von 280 Euro pro Impfung (also 560 Euro pro Versichertem) dynamisch an, obwohl die Impfquote noch hinter den Erwartungen zurückbleibt (4, 5).

Die Diskussion um Shingrix zeigt exemplarisch, wie wichtig es ist, klinische Beobachtung, epidemiologische Evidenz und gesundheitsökonomische Realität zusammenzudenken.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

3 Maggi S, Fulöp T, Vita E de, Limongi F, Pizzol D, Di Gennaro F et al. Association between vaccinations and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2025; 54(11). doi: 10.1093/ageing/afaf331.

4 BARMER-Arzneimittelreport 2025: Massive Impflücke bei Herpes zoster. Pressemitteilung, 25.9.2025. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/presse/infothek/studien-und-reporte/azneimittelreporre/azneimittelreport-2025-1387190>.

5 GKV-Spitzenverband. Kosten für Gürtelrose-Impfung steigen überproportional. Gamsi-Telegramm; Ausgabe 32, April 2023. Verfügbar unter: https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/32/kurzmel-dungen/32_gamsi-telegramm/32_gamsi-telegramm.html.

Prof. Dr. med. Michael H. Freitag
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Gemeinschaftspraxis Bösenberg/Abt in Oldenburg (Oldb.)

Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) im Wandel: Chancen und Grenzen moderner Zweitlinienoptionen

Art der Erkrankung, primäre Therapie und Therapieansprechen

Bei der primär biliären Cholangitis (PBC) handelt es sich um eine chronische cholestatische, autoimmun vermittelte Lebererkrankung, die sich vor allem gegen die kleinen Gallengänge richtet. Die Pathogenese ist unklar. Eine genetische Prädisposition, Rauchen, Xenobiotika und eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms werden als Kofaktoren diskutiert (1). Die Erkrankung kommt mehrheitlich bei postmenopausalen Frauen vor. Die Symptomatik ist schleichend (zu Beginn häufig Müdigkeit und Juckreiz). Die Diagnose beruht auf dem Nachweis einer erhöhten alkalischen Phosphatase, antimitochondrialer Antikörper bzw. PBC-spezifischer Antikörper sowie dem typischen histologischen Bild. Zwei von drei Kriterien sind notwendig (2). Patienten mit der Diagnose einer PBC haben eine kürzere Überlebenszeit als ein entsprechendes Kollektiv aus der Allgemeinbevölkerung. Fünfzig Prozent der Patienten, bei denen die Diagnose im asymptomatischen Stadium gestellt wurde, werden innerhalb von zehn Jahren symptomatisch. Primär symptomatische und ältere Patienten (> 50 Jahre) haben eine schlechtere Prognose. Unter den Laborwerten sind vor allem eine hohe alkalische Phosphatase (AP) und der Serum-Bilirubin-Wert (B) prognostisch (siehe unten).

Therapie und Definition des Ansprechens auf Ursodesoxycholsäure (UDCA)

Die Therapie der Wahl ist für Patienten mit gesicherter Diagnose die sofortige und lebenslange Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) in einer Dosierung von 13–15 mg/kg KG (3, 4). Durch diese Therapie, die kaum Nebenwirkungen hat, werden eine notwendig Lebertransplantation und/oder Versterben im Krankheitsverlauf hinausgezögert/verhindert. Die NNT zur Verhinderung einer Lebertransplantation bzw. Tod innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose beträgt 11 (5). Wichtig ist dabei, rechtzeitig festzustellen, ob die Patienten entsprechend standardisierter Parameter ansprechen.

Für die Feststellung des Ansprechens auf die Therapie gibt es unterschiedliche Kriterien (4). In den häufig genutzten Scores werden nach einem Jahr alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin (B) und Transaminasen bestimmt. Vor allem eine persistierende Erhöhung der AP > 1–2 x des oberen Normwertes gilt als unzureichendes Ansprechen (2). Etwa 60 % der Patienten sprechen nach diesen Kriterien ausreichend an. In einigen Studien (vor allem UK) werden auch zusätzlich Albumin, Transaminasen und Thrombozyten noch für das Ansprechen herangezogen. Die beste Prognose haben Patienten mit einem kompletten Ansprechen (Normalisierung der AP). Hinsichtlich der Frage, inwieweit Surrogat-Parameter prognostisch für Überleben und das Auftreten von Komplikationen sind, gibt es nur indirekte Hinweise. Es zeigte sich, dass eine Normalisierung der AP und/oder das Erreichen eines B-Wertes < 0,6 x oberer Normwert (ON) mit einem signifikant besseren komplikationsfreien Überleben assoziiert war (6). Der prädiktive Wert von B (< 0,6 x ON) für harte Endpunkte wird durch eine weitere Studie mit langem Follow-up unterstützt (7).

Unzureichend evaluiert sind die dynamischen Verläufe einschlägiger Laborparameter (AP, B) und auch die Messung der Lebersteifigkeit als Fibroseparameter unter der spezi-

Sauerbruch, T.

Literatur

- 1 Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. *The Lancet* 2024; 404(10457):1053–66. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01303-5.
- 2 Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; 69(1):394–419. doi: 10.1002/hep.30145.
- 3 Veer RC de, Harms MH, Corpechot C, Thorburn D, Invernizzi P, Janssen HLA et al. Liver trans-plant-free survival according to alkaline phosphatase and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 56(9):1408–18. doi: 10.1111/apt.17226.
- 4 Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018; 67(9):1568–94. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
- 5 Harms MH, Veer RC de, Lammers WJ, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA et al. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. *Gut* 2020; 69(8):1502–9. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319057.
- 6 Reddy A, Martins A, Bowlus CL, Mayo MJ, Carey EJ, Wong M et al. Impact of Alkaline Phosphatase Normalization on Complication-Free Survival in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2026. doi: 10.14309/ajg.0000000000003973.
- 7 Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, van Buuren HR, Hirschfield GM, Corpechot C et al. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(7):1066–74. doi: 10.14309/ajg.0000000000000557.

fischen medikamentösen Therapie über längere Zeiträume (jenseits eines Jahres). Ein Verlust des Ansprechens zu einem späteren Zeitpunkt könnte prognostisch relevant sein (8).

Etwa 40 % der Patienten mit PBC sprechen nach den o. a. Kriterien wie schon erwähnt unzureichend auf eine Monotherapie mit UDCA an (9, 10).

Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen

Für jene 40 % der PBC-Patienten, die unzureichend auf eine UDCA-Monotherapie ansprechen, sind der FXR-Rezeptor-Agonist Obeticholsäure (OCA), der Pan-PPAR-Agonist Bezafibrat (sehr viel seltener andere Fibrate), der PPAR-alpha/beta-Agonist Elafibrinor und der PPAR-delta-Agonist Seladelpar in kontrollierten und Kohortenstudien (*real world data*) erprobt worden – jeweils in Kombination mit UDCA, sofern irgend möglich.

Obeticholsäure (OCA)

Bei unzureichendem Ansprechen auf UDCA war die tentativ zugelassene Zweitlinientherapie die Gabe von OCA (5–10 mg tgl.) zusätzlich zu UDCA (bei UDCA-Unverträglichkeit als Monotherapie), siehe (4, 11, 12). Knapp die Hälfte der Patienten sprach auf die zusätzliche OCA-Therapie an (Placebo 10 %). Dieser Effekt verbessert sich über den Verlauf von drei Jahren – allerdings bei deutlich abnehmender Patientenzahl. 17 % der Patienten unterbrachen die Therapie (meist wegen Juckreiz). Die Elastizität der Leber wurde bei Patienten, die nach serologischen Kriterien ansprachen, nur leicht günstig verändert – insgesamt jedoch nicht (13). Es gibt Hinweise, dass OCA das transplantatfreie Überleben verbessern könnte (14). Patienten unter OCA (15) entwickelten vermehrt Pruritus (50–70 % vs. Placebo um 40 %). Bei *Real-world*-Daten-Analysen von OCA-Nebenwirkungen (5864 Reports) waren Juckreiz bei 13 %, Fatigue bei 4 % und Übelkeit bei 2 % am häufigsten verzeichnet. Nach einer weiteren (16) Literaturanalyse (1285 Patienten) war das Ansprechen auf OCA außerhalb randomisierter Studien etwas geringer (31 % vs. 46 % in randomisierten Studien) mit einer Pruritus-Rate von 40 % (25–58 %) und einem Therapieabbruch von 18 % (13–25 %).

2024 nahm die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) aufgrund der Daten einer Bestätigungsstudie, welche den klinischen Nutzen nicht eindeutig nachweisen konnte (17), die vorläufige Zulassung zurück (18). In einem Rote Hand-Brief (19) empfahl das BfArM aufgrund eines nicht nachgewiesenen positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis, keine neuen Patienten außerhalb einer klinischen Studie mehr mit OCA zu behandeln und „andere Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen“.

Pan-PPAR-Agonisten (überwiegend Bezafibrat)

Bei Patienten, die unzureichend auf UDCA ansprachen oder vor allem starken Juckreiz aufwiesen, wurden die PPAR-Agonisten Fenofibrat und vor allem Bezafibrat (Pan-PPAR-Agonist) zusätzlich zu UDCA in einer Phase-III-Studie (2 Jahre) eingesetzt. Das komplette Ansprechen bei Bezafibrat betrug 31 % (Placebo 0 %). Zu einer Normalisierung der AP kam es bei 67 % vs. 2 % in der Placebo-Gruppe (20). Wesentliche Nebenwirkungen waren

- 8 Roberts SB, Choi WJ, Worobetz L, Vincent C, Flemming JA, Cheung A et al. Loss of biochemical response at any time worsens outcomes in UDCA-treated patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep* 2024; 6(10):101168. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101168.
- 9 Giannini EG, Pasta A, Calabrese F, Labanca S, Marengo S, Pieri G et al. Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Liver Int* 2025; 45(1):e16222. doi: 10.1111/liv.16222.
- 10 Invernizzi P, Aghemo A, Calvaruso V, Lleo A, Marzioni M, Piscaglia F et al. Primary biliary cholangitis (PBC): evolving approaches and expert perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2026; 20(1):17–28. doi: 10.1080/17474124.2025.2601220.
- 11 Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375(7):631–43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840.
- 12 Kowdley KV, Forman L, Eksteen B, Gunn N, Sundaram V, Landis C et al. A Randomized, Dose-Finding, Proof-of-Concept Study of Berberine Ursodeoxycholate in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2022; 117(11):1805–15. doi: 10.14309/ajg.0000000000001956.
- 13 Terracciani F, Vincentis A de, D'Amato D, Cristoferi L, Gerussi A, Invernizzi P et al. Long-term effectiveness, safety, and liver stiffness dynamics of PBC treatment with obeticholic acid in real-world. *JHEP Rep* 2025; 7(8):101448. doi: 10.1016/j.jhepr.2025.101448.
- 14 Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, Kareithi D, Adekunle F, Mayne T et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. *Gastroenterology* 2022; 163(6):1630-1642.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.054.
- 15 Zhang C, Wang J. Adverse events associated with obeticholic acid: a real-world, pharmacovigilance study. *Expert Opin Drug Saf* 2025; 1–9. doi: 10.1080/14740338.2025.2487144.
- 16 Abreu ES, Fernandes GP, Lacerda HdC, Reginato PH, Ferreira Neves HA, Sanchez Gonzalez CD et al. Efficacy and Safety of Obeticholic Acid as Second-Line Therapy in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2025; 40(12): 2820–9. doi: 10.1111/jgh.70094.
- 17 Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, Malecha ES, Bessonova L, Li J et al. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. *Am J Gastroenterol* 2025; 120(2): 390–400. doi: 10.14309/ajg.0000000000003029.
- 18 European Medicines Agency. EMA recommends revoking conditional marketing authorisation for Ocaliva. Amsterdam; 28.6.2024. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva>.

Myalgien (20 % vs. 10 % Placebo) und ein Anstieg des Kreatinins (5 % vs. 0 % Placebo). In einer Studie (21) aus dem UK (*real world data*) zur Zweitlinientherapie zeigten 30 % der Patienten auf OCA einen Abfall der AP (Normalisierung keine) und 60 % auf Fibrate eine Reduktion der AP (Normalisierung 53 %). Hingegen 56 % unter OCA eine Normalisierung der Transaminasen (Fibrate keine Veränderung). Das Bilirubin wurde bei 70 % unter OCA auf < 0,6 x obere Norm gesenkt (Fibrate keine Veränderung). Der Juckreiz war bei OCA ein Problem (OR 3 im Vergleich zu Fibraten). Es wird diskutiert, dass Patienten mit sehr hohen AP-Werten und Juckreiz besser auf Fibrate ansprechen, während solche mit hohen Transaminasen besser auf OCA ansprechen. Etwa ein Viertel der Patienten unterbrach die Behandlung auf beiden Seiten innerhalb eines Jahres.

Selektive PPAR-Agonisten (PPAR-alpha/beta-Agonist Elafibrinor und PPAR-delta-Agonist Seladelpar)

Phase-III-Studien untersuchten Elafibrinor sowie Seladelpar zusätzlich zu UDCA als Zweitlinientherapie:

Für Elafibrinor betrug das Ansprechen (definiert als alkalische Phosphatase < 1,67 x oberer Normwert bei Reduktion von mindestens 15 % und ein normaler Wert des Gesamtbilirubins) 51 % (Placebo 4 %) bei im Vergleich zu Placebo gleicher Juckreiz-Rate (um 20 %), eine Normalisierung der alkalischen Phosphatase wurde bei 15 % im Verum-Arm gegenüber 0 % im Placebo-Arm beobachtet (22). Die Ansprechrate bei Seladelpar betrug 62 % (Placebo 20 %); Juckreiz 5 % (Placebo 15 %). Das komplette Ansprechen (Normalisierung der AP) betrug 25 % im Verum-Arm gegenüber 0 % im Placebo-Arm. Es wurde gefolgert, dass Seladelpar den Juckreiz günstig beeinflussen könnte (23, 24).

Zweitlinientherapie der PBC: aktueller Zulassungsstatus und klinische Evidenz

In Deutschland sind aufgrund der oben dargelegten Studien nur Elafibrinor und Seladelpar als Zweitlinientherapie in Absprache mit der EMA bedingt zugelassen (25–27). Bezafibrat kann als Zweitlinientherapie nur off-label verordnet werden und Obeticholsäure ebenfalls nur noch off-label in begründeten Einzelfällen.

Man kann davon ausgehen, dass aufgrund dieser Entscheidung in der Versorgungspraxis in Deutschland wahrscheinlich auf die selektiven PPAR-Agonisten zurückgegriffen wird (bei Juckreiz eher Seladelpar), obwohl es einige Argumente für eine Off-label-Anwendung von Fibraten (Bezafibrat) gibt und auch die neue Leitlinie Bezafibrat bei PBC und Juckreiz in dieser Situation empfiehlt (28).

Die Befürworter der Therapie mit selektiven PPAR-Agonisten argumentieren, dass hier Wirkstoffe spezifisch für die Zweitlinientherapie der PBC entwickelt, evaluiert und auch hinsichtlich Nebenwirkungen in Phase-III-Studien extern sorgfältig geprüft wurden. Nebenwirkungen wie sie bei Bezafibrat auftreten können (Myalgien, Nieren- und Leberschäden) seien hier bisher nicht beobachtet worden. Das komplette Ansprechen (Normalisierung der AP) betrug 25 % nach einem Jahr bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf UDCA-Monotherapie (29).

Argumente gegen die neuen PPAR-Agonisten (Seladelpar und Elafibrinor) betonen vor allem die kurze Beobachtungszeit für die PPAR-Agonisten sowie das Fehlen von Daten zu

- 19 Zulassungsinhaber von Obeticholsäurehaltigen Arzneimitteln. Rote-Hand-Brief zu Ocaliva (Obeticholsäure): Empfehlung zum Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union aufgrund eines nicht bestätigten klinischen Nutzens; Rote-Hand-Brief; 17.9.2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-ocaliva.pdf>.
- 20 Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018; 378(23):2171–81. doi: 10.1056/NEJMoa1714519.
- 21 Abbas N, Smith R, Flack S, Bains V, Spinall RJ, Jones RL et al. Critical shortfalls in the management of PBC: Results of a UK-wide, population-based evaluation of care delivery. *JHEP Rep* 2024; 6(1):100931. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100931.
- 22 Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P et al. Efficacy and Safety of Elafibrinor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390(9):795–805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185.
- 23 Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390(9):783–94. doi: 10.1056/NEJMoa2312100.
- 24 Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield GM, Levy C, Bowlus CL, Jones DE et al. Seladelpar treatment reduces IL-31 and pruritus in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2024; 80(1):27–37. doi: 10.1097/HEP.0000000000000728.
- 25 European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. Amsterdam [Stand: 26.3.2026]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.
- 26 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. CHMP Meeting Highlights Juli 2024. Bonn; Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/EU-und-Internationales/CHMP-Ausschuss/Meeting-Highlights/2024-07.html>.
- 27 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. CHMP Meeting Highlights Dezember 2024. Bonn; Dezember 2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/EU-und-Internationales/CHMP-Ausschuss/Meeting-Highlights/2024-12.html>.
- 28 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen e. V. S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS). AWMF-Registernummer: 021-027, Version 4.0 (Konsultationsfassung); März 2026. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2023/04/Konsultationsfassung_LL-GCS_1.-Update_11.03.26.pdf.

harten Endpunkten wie transplantationsfreies Überleben und unterstreichen den Nutzen der Gabe von Bezafibrat als Zweitlinientherapie. So fand eine große japanische Registerstudie (30) einen signifikanten Effekt auf das transplantatfreie Überleben bei der zusätzlichen Gabe von Bezafibrat im Vergleich zur Monotherapie mit UDCA (mittlerer Follow-up 5–7 Jahre). Zusätzlich werden die hohen Kosten der selektiven PPAR-Agonisten hervorgehoben (31, 32).

In einer retrospektiven niederländischen Studie zu Bezafibrat (*real world data*) mit einem medianen Follow-up von 30 Monaten stoppten 25 % der Patienten das Medikament (ähnlich UK-Studie), davon vorwiegend wegen Myalgien und gastrointestinalen Nebenwirkungen (jeweils um 10 %), reversiblen Kreatinin-Anstiegen und Anstieg von Leberenzymen (jeweils um 4 %). Die Studie bestätigt die AP als Surrogatmarker für den klinischen Verlauf. Eine Normalisierung der AP wurde bei 40 % der Patienten verzeichnet (33).

Zusammenfassung

Bedenkt man, dass die PPAR-Agonisten unterschiedliche Ansprechraten haben, dass die Rate eines kompletten Ansprechens (Normalisieren der AP) in der Zweitlinientherapie nur zwischen 25 % und 50 % liegt (mit einer Tendenz zugunsten von Bezafibrat), sollte eine stufenweise individualisierte Therapie mit der Möglichkeit des Wechsels zwischen den Wirkstoffen ermöglicht werden, abhängig von der Verbesserung der Symptome (vor allem Juckreiz), dem serologischen Ansprechen (vor allem Normalisierung der AP) und dem Auftreten von Nebenwirkungen. Ein solches Vorgehen sollte auch OCA einschließen. Kombinationstherapien bei Nichtansprechen auf die Wirkstoffe in der Zweitlinienbehandlung unterliegen zukünftiger Prüfungen.

Differenzierte Bewertung von Schwangerschaft, Stadium der Leber-Dysfunktion und extrahepatischen Manifestationen

Folgende Kriterien sollten beachtet werden: Schwangerschaft, Stadium der PBC, extrahepatische Komorbiditäten der PBC (Juckreiz, Müdigkeit (Fatigue), Osteopathie, Schilddrüsenerkrankungen), Overlap-Syndrome, Nierenfunktion, Therapieadhärenz und Nebenwirkungen.

Schwangerschaft

Bei etwa einem Drittel der Frauen erfolgt die Diagnose während der Schwangerschaft (34). UDCA kann und soll während der Schwangerschaft gegeben werden (35). Für Bezafibrat; Elafibrinor und Seladelpar gibt es nur unzureichende Daten hinsichtlich einer Schwangerschaft. Sie sollte vermieden werden (siehe entsprechende Fachinformationen).

Stadium der PBC

Im Stadium der dekompensierten Leberzirrhose (ab Child-Pugh B, hohe Lebersteifigkeit) kann nur UDCA gegeben werden. Elafibrinor wird ab dem Stadium Child-Pugh C nicht empfohlen. Sedladelpar sollte ab dem Child-Pugh B-Stadium nicht gegeben werden. Bezafibrat ist ebenso wie OCA bei einer dekompensierten Leberzirrhose kontraindiziert (siehe

29 Jones DEJ, Mitchell-Thain R, Culver EL, Dyson JK, Gish RG, Hansen BE et al. The ethics of unlicensed therapy use in primary biliary cholangitis: a counter view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2026. doi: 10.1038/s41575-026-01179-8.

30 Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2021; 75(3):565–71. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.010.

31 Corpechot C, Londoño M-C, Villamil A, Ytting H, Tanaka A, Beuers U. Bezafibrate for primary biliary cholangitis: time to act on the evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2025; 22(12): 805–7. doi: 10.1038/s41575-025-01135-y.

32 Corpechot C, Londoño M-C, Villamil A, Ytting H, Tanaka A, Beuers U. Reply to 'The ethics of unlicensed therapy use in primary biliary cholangitis: a counter view'. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2026. doi: 10.1038/s41575-026-01177-w.

33 van Hooff MC, Veer RC de, Werner E, Beuers U, Drenth JPH, Cuperus FJC et al. Effectiveness and tolerability of bezafibrate in primary biliary cholangitis - a nationwide real-world study. *Am J Gastroenterol* 2025. doi: 10.14309/ajg.0000000000003879.

34 Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, Forde KA, Khungar V, Molleston JP et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73(1):318–65. doi: 10.1002/hep.31559.

35 EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *J Hepatol* 2023; 79(3):768–828. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006.

jeweilige Fachinformationen)

Extrahepatische Manifestationen der PBC

1. Juckreiz: Bei starkem Juckreiz erscheint es sinnvoll, primär Bezafibrat oder Seladelpar zu erwägen (siehe Ausführungen oben).
2. Müdigkeit/Fatigue: Für keine der oben erwähnten PBC-Therapien ist gezeigt, dass sie dieses Syndrom spezifisch beeinflussen (allenfalls indirekt durch Beeinflussung des Fortschreitens der Erkrankung oder des Juckreizes mit besserem Nachtschlaf).
3. Osteopathie: Patienten mit PBC haben ein erhöhtes Frakturrisiko und bedürfen einer entsprechenden Therapie (Kalzium, Vitamin D, Biphosponate). Hier sollten Signale von Wirkstoffen in der Zweitlinientherapie hinsichtlich einer Erhöhung dieses Risikos genau verfolgt werden (36).
4. Die PBC geht mit einem erhöhten Risiko für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen einher. Die Evaluation der unterschiedlichen Zweitlinienerkrankungen diesbezüglich sollte genauer studiert werden.

Overlap-Syndrom

Patienten mit einem serologischen Hinweis auf eine gleichzeitige autoimmune Hepatitis (meist Typ 1) bedürfen einer primären leitliniengerechten Therapie der autoimmunen Hepatitis bei gleichzeitiger Gabe von UDCA.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance sollten Fibrate vermieden werden (siehe oben).

Therapieadhärenz

Die Adhärenz zur Langzeittherapie stellt zumindest nach US-amerikanischen Studien (37) wie auch bei vielen anderen Langzeiterkrankungen ein Problem dar. Hier wird sich der Wirkstoff mit dem geringsten Nebenwirkungsprofil bei gleicher Effizienz durchsetzen.

Nebenwirkungen

Wirkstoffe, welche primär vorhandene Krankheitssymptome/-zeichen verstärken, sollten primär nicht als Zweitlinientherapie gewählt werden (z. B. Verstärkung eines schon vorhandenen quälenden Juckreizes durch OCA oder Risiko der weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion durch Bezafibrat).

Fazit

Die PBC ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung, bei der UDCA weiterhin die essenzielle Basistherapie darstellt und frühzeitig begonnen werden muss. Da jedoch rund 40 % der Patienten unzureichend auf UDCA ansprechen, gewinnt die Zweitlinientherapie zunehmend an Bedeutung. Selektive PPAR-Agonisten wie Elafibrinor und Seladelpar zeigen in Studien überzeugende biochemische Ansprechraten und ein günstiges Nebenwirkungsprofil, während Bezafibrat insbesondere bei Juckreiz und zum Erzielen einer AP-Normalisierung klinisch relevant bleibt. Gleichzeitig fehlen für die neuen Wirkstoffe bislang Langzeitdaten zu harten Endpunkten, wohingegen Bezafibrat in Registerstudien einen

36 Vierling JM, Hirschfield GM, Kustra RP, Liu X, Proehl S, Crittenden DB. Fracture events in patients with primary biliary cholangitis during treatment with seladelpar in the phase III RESPONSE trial. *Hepatology Commun* 2025; 9(12). doi: 10.1097/HCG.0000000000000845.

37 Kowdley KV, Ieyoub J, Pan Y, Samnaliev M, Ito D, Perez CFM. Treatment Persistence, Normal Alkaline Phosphatase and Clinical Outcomes in Primary Biliary Cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2026; 63(4):522–37. doi: 10.1111/apt.70391.

Vorteil beim transplantationsfreien Überleben zeigte. Die Therapieentscheidung sollte daher individualisiert erfolgen und Faktoren wie Schwangerschaft, Stadium der PBC, extrahepatische Manifestationen, Nierenfunktion, Adhärenz und potenzielle Nebenwirkungen berücksichtigen. Insgesamt spricht die Evidenz für ein flexibles, stufenweises Vorgehen, das Therapiewechsel einschließt und sich konsequent an Symptomatik, biochemischem Ansprechen und Verträglichkeit orientiert.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. em. Dr. med. Tilman Sauerbruch
Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Behandlung der häufigsten Subtypen der chronischen induzierbaren Urtikaria bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren

Chronische induzierbare Urtikarien (cindU) zählen zu den komplexeren Urtikariaformen, da sie durch spezifische Trigger ausgelöst werden und häufig nur unzureichend auf Standardtherapien ansprechen. Dazu zählen u. a. die cholinergische Urtikaria, die Kälteurtikaria sowie der symptomatische Dermographismus.

Der leitlinienbasierte Behandlungsansatz folgt einem klar strukturierten Stufenschema, das von Antihistaminika der zweiten Generation bis hin zu modernen Add-on-Therapien reicht. Die Evidenzlage ist je nach Subtyp unterschiedlich ausgeprägt, was eine sorgfältige klinische Einordnung und eine individualisierte Therapieplanung erforderlich macht. In der Versorgungspraxis zeigt sich zudem, dass empfohlene Eskalationsstufen nicht immer konsequent umgesetzt werden. Eine systematische Bewertung von Krankheitsaktivität, Lebensqualität, Komorbiditäten und Patientenpräferenzen ist daher zentral für eine leitliniengerechte Behandlung.

Kämpgen, E.



© H.Ko | Adobe Stock

Leitlinienbasierter Behandlungsstandard

Für alle drei genannten Formen der chronischen induzierbaren Urtikaria (cindU) gilt grundsätzlich derselbe leitlinienbasierte Stufentherapie-Ansatz wie für andere cindU: In allererster Linie eine Triggervermeidung, darauf folgend der Einsatz nicht sedierender H1-Antihistaminika der 2. Generation (sgAH) in Standarddosierung sowie anschließend in bis zu vierfacher Dosis und bei Persistenz der Symptomatik eine Add-on-Therapie mit Omalizumab, gefolgt von Ciclosporin A als weitere Option (1, 2).

Ziel dieser Behandlung ist eine vollständige Symptombefreiung. Dabei können kurzzeitige systemische Glukokortikoide für schwere Exazerbationen eingesetzt werden. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils werden sie nicht zur Langzeitbehandlung empfohlen. Die Zu-

Literatur

- 1 Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuza-kouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022; 77(3):734–66. doi: 10.1111/all.15090.
- 2 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73(7):1393–414. doi: 10.1111/all.13397.

lassung von Omalizumab besteht dermatologisch formal für die chronische spontane Urtikaria (csU). In der S3-Leitlinie zur Therapie der Urtikaria wird darauf hingewiesen, dass Omalizumab auch bei cindU (u. a. Kälteurtikaria, cholinergische Urtikaria, symptomatischer Dermographismus) in klinischen Studien eine gute Wirksamkeit gezeigt hat, sodass ein Einsatz bei therapierefraktären Verläufen empfohlen werden kann (Off-Label-Charakter ist zu berücksichtigen) (1-3). Ciclosporin A wird als weitere Add-on-Option bei schweren, antihistaminikaresistenten Verläufen empfohlen, wenn Omalizumab nicht ausreichend wirkt oder nicht eingesetzt werden kann. Die Evidenz von Ciclosporin ist allerdings geringer. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung sowie ein engmaschiges Monitoring (Blutdruck, Nierenfunktion) sind hier erforderlich (1, 2). Alle maßgeblichen nationalen sowie internationalen Leitlinien und Positionspapiere propagieren ein konsistentes, hierarchisches Stufenschema. Sie bieten keine konkurrierenden Alternativpfade, sondern variieren vor allem in Detaillierung, Zielgruppe (Erwachsene vs. Kinder) und nationaler Kontextanpassung (1, 2).

Evidenzlage speziell für cindU (Dermographismus, Kälte-, cholinerge Urtikaria)

Randomisierte kontrollierte Studien zu sgAH zeigen eine dosisabhängige Besserung auch bei induzierbaren Formen. Die Datenlage ist insgesamt begrenzter als bei der chronischen spontanen Urtikaria, sodass viele Empfehlungen durch Expertenkonsens gestützt werden (1, 2):

Bei der cholinergischen Urtikaria wird häufig nur ein unzureichendes Ansprechen auf die Standardtherapie sowie unter Behandlung mit hochdosierten H1-Antihistaminika erzielt. Daher sprechen Leitlinien und klinische Daten für den Nutzung von Dritt- und Viertlinienoptionen, einschließlich Omalizumab und ggf. Ciclosporin A. H1-Antihistaminika der zweiten Generation sind, vor allem in vierfacher Dosis, zur Behandlung der Kälteurtikaria wirksam. Bei Persistenz werden ebenfalls Omalizumab und bei Versagen Ciclosporin A empfohlen.

In einem Review zur Druckurtikaria zeigten hochgestellte sgAH als Monotherapie keine klare Überlegenheit gegenüber Placebo. Eine Kombination aus Desloratadin oder Loratadin mit Montelukast führte dagegen zu einer klinischen Besserung im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie. Für Omalizumab liegen mehrere Studien und Fallserien vor, die für Kälteurtikaria, cholinergische Urtikaria und symptomatischen Dermographismus eine deutliche Reduktion der Symptomatik und teils eine komplette Remission zeigen. In einer Expertenbewertung wird hervorgehoben, dass die Wirksamkeit bei cindU belegt ist, Omalizumab aber trotz Leitlinienempfehlung in der Praxis eher selten eingesetzt wird (3).

Ciclosporin A wurde in kleineren Studien und Fallserien bei therapierefraktärer chronischer Urtikaria (inkl. induzierbarer Formen) mit klinischer Besserung beschrieben, die Evidenz wird in der S3-Leitlinie jedoch als geringer eingestuft, weshalb es im Algorithmus hinter Omalizumab eingeordnet ist (1, 2).

Versorgungspraxis in Deutschland

Die Versorgung in Deutschland orientiert sich formal am S3-Leitlinien-Algorithmus (sgAH Standarddosis → bis Vierfachdosis → Omalizumab → Ciclosporin A), der explizit als Grundlage für das Management aller chronischen Urtikariaformen im deutschsprachigen Raum formuliert wurde (1, 2).

3 Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2):638–49. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032.

Retrospektive Analysen aus dermatologischen Kliniken zeigen, dass Omalizumab vor allem bei schwerer chronischer spontaner Urtikaria eingesetzt wird. Bei Patienten mit Kombination aus csU und cindU ist Omalizumab zwar wirksam, wird aber insgesamt selten genutzt, obwohl die Leitlinie den Einsatz als Zweitlinientherapie vorsieht (3, 4). Eine deutschsprachige Multicenter-Befragung zeigte: 97 % der Patienten mit cholinergem Urtikaria hatten bereits Antihistaminika erhalten, 87 % sgAH, 23 % auch Antihistaminika der ersten Generation. Der Anteil der Patienten, die von einer Standarddosierung profitierten, war relativ niedrig (32 % unter sgAH). Nur eine Minderheit der Patienten erhielt moderne Eskalationstherapien: Ca. 30 % bekamen systemische Glukokortikosteroide, während lediglich 5 % Omalizumab erhielten, obwohl dieses in den Leitlinien als nächste Stufe empfohlen wird. Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses und Wirtschaftlichkeitsaspekte führen dazu, dass Omalizumab in der vertragsärztlichen Versorgung strikt an die (csU-)Zulassung und Leitlinienkriterien geknüpft ist, was den Off-Label-Einsatz bei reiner cindU limitiert.

In der Praxis werden sgAH häufig eingesetzt: Die Optionen einer Dosissteigerung auf die vierfache Dosis sowie der Einsatz von Omalizumab/Ciclosporin werden aber deutlich seltener ausgeschöpft, als es die Leitlinie vorsieht, insbesondere in der hausärztlichen und allgemeinen dermatologischen Versorgung. Spezialisierte Urtikaria-Zentren (z. B. universitäre Zentren) setzen den Stufenplan konsequenter um, während im Alltag nach wie vor relativ früh systemische Glukokortikosteroide eingesetzt werden, obwohl diese für die Langzeittherapie nicht empfohlen sind (4).

Leitlinienrelevante Entscheidungsfaktoren

Es gibt klar definierte Kriterien, die im Rahmen von Behandlungsentscheidungen in dieser Indikation regelhaft berücksichtigt werden:

1. Krankheitsaktivität und -kontrolle

Die Krankheitsaktivität und -kontrolle bilden eine zentrale Grundlage für Therapieentscheidungen. Leitlinien empfehlen, sich dabei an standardisierten Instrumenten wie dem UAS7 für die chronische spontane Urtikaria sowie an Symptom-, Provokations- und Kontrollscores wie UCT oder AECT für cindU zu orientieren, mit dem Ziel einer vollständigen Symptomkontrolle. Bei milden, gut kontrollierbaren Verläufen genügt in der Regel die Behandlung mit Antihistaminika der zweiten Generation in Standarddosis und gegebenenfalls eine konsequente Triggervermeidung. Persistiert die Krankheitsaktivität trotz Standarddosierung, wird eine Aufdosierung bis zur Vierfachdosis empfohlen. Bleibt die Kontrolle weiterhin unzureichend, erfolgt leitliniengerecht eine Eskalation zur Add-on-Therapie mit Omalizumab und – bei erneutem Therapieversagen – gegebenenfalls der Einsatz von Ciclosporin A.

2. Beeinträchtigung der Lebensqualität

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität stellt einen weiteren zentralen Faktor für Therapieentscheidungen dar. Da chronische Urtikaria den Alltag erheblich beeinflussen kann – etwa durch Einschränkungen bei Arbeit, Schlaf, Sport oder Kälteexposition – empfehlen die Leitlinien eine systematische Erfassung dieser Belastungen. Bei ausgeprägter Einschränkung ist eine frühzeitige Eskalation im Stufenschema angezeigt, also eine zügige Aufdosierung von Antihistaminika und bei unzureichendem Ansprechen der Einsatz von Omalizumab.

4 Bauer A, Dickel H, Jakob T, Kleinheinz A, Lippert U, Metz M et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J Int* 2021; 30(2):64–75. doi: 10.1007/s40629-021-00162-w.

3. Sicherheitsprofil, Komorbiditäten und Begleitmedikation

Auch das Sicherheitsprofil der verfügbaren Therapien sowie bestehende Komorbiditäten und Begleitmedikationen müssen berücksichtigt werden. Vorbestehende Nieren-, Leber- oder Hypertonieprobleme sprechen eher gegen Ciclosporin und damit für Omalizumab als bevorzugte Eskalationsstufe. Bei Autoimmunerkrankungen, Immundefekten oder schwerem Asthma kann Omalizumab ebenfalls vorteilhaft sein. In Schwangerschaft und Stillzeit werden Antihistaminika mit günstigem Sicherheitsprofil bevorzugt, während Ciclosporin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und Omalizumab sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

4. Form des Auslösers und Expositionsmuster (cindU-spezifisch)

Die Form des Auslösers und das Expositionsmuster spielen bei cindU eine besondere Rolle. Bei klar vermeidbaren Triggern (z. B. Kälte, Druck, Wärme/Schwitzen) und seltener Exposition kann ein Management aus Triggervermeidung, Bedarfsmedikation und gegebenenfalls kurzfristigem Einsatz systemischer Glukokortikosteroide ausreichend sein. Bei unvermeidbarer oder häufiger Exposition – etwa bei beruflicher Kältebelastung oder sportinduzierter cholinergischer Urtikaria – ist hingegen eine kontinuierliche antihistaminerge Therapie mit frühzeitiger Aufdosierung und gegebenenfalls der Einsatz von Omalizumab erforderlich.

5. Vorherige Therapieversuche und Adhärenz

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind vorherige Therapieversuche und die Adhärenz. Der leitliniengerechte Algorithmus setzt voraus, dass Standard- und Hochdosis-Antihistaminika ausreichend lange und korrekt angewendet werden. Bei kontrollierbarer Erkrankung unter Hochdosistherapie wird diese fortgeführt, gegebenenfalls mit einem Präparatewechsel innerhalb der Klasse. Bei fehlendem Ansprechen trotz dokumentierter leitliniengerechter Therapie erfolgt die Eskalation zu Omalizumab und – bei erneutem Versagen – die Erwägung von Ciclosporin A oder anderen niedrig evidenzbasierten Optionen (z. B. Phototherapie bei bestimmten cindU-Subtypen).

6. Patientenpräferenz und praktische Aspekte

Schließlich fließen auch Patientenpräferenzen und praktische Aspekte in die Therapieentscheidung ein. Wünsche hinsichtlich Symptombefreiheit, Einstellungen zu Injektionstherapien, Familienplanung oder Fragen zur Selbstapplikation von Omalizumab beeinflussen die Wahl der Therapie. Patienten mit hoher Leidenslast und klarer Präferenz für eine maximale Kontrolle werden eher früh für Omalizumab in Betracht gezogen, während bei Vorbehalten gegenüber Immunsuppression oder geplanter Schwangerschaft Ciclosporin A zurückhaltend eingesetzt wird.

7. Gründe für Abweichungen bei Teilpopulationen

Abweichungen vom Stufenschema ergeben sich insbesondere bei Teilpopulationen wie Kindern, Schwangeren oder Patienten mit seltenen cindU-Subtypen, da hier die Evidenz begrenzt ist und Off-Label-Situationen häufig auftreten. Hinzu kommen Erstattungs- und Zulassungsfragen sowie Unsicherheiten im Umgang mit Biologika außerhalb spezialisierter Zentren. Auch Patientenpräferenzen – etwa die Sorge vor „starken Medikamenten“ oder Injektionsangst – führen dazu, dass konservative Strategien länger beibehalten werden. Insgesamt gelten sgAH auch in Vierfachdosis als gut verträglich, während Omalizumab auf-

grund seines günstigen Sicherheitsprofils bevorzugt wird, wenn hochdosierte Antihistaminika nicht ausreichen. Ciclosporin A bleibt schweren, therapierefraktären Verläufen vorbehalten, da Hypertonie, Nierenerkrankungen und Arzneimittelinteraktionen seinen Einsatz limitieren können.

Fazit

Formen von chronisch induzierbarer Urtikaria erfordern aufgrund ihrer Heterogenität und häufig unzureichendem Therapieansprechen einen konsequenten, leitlinienbasierten Stufentherapieansatz. Moderne Add-on-Therapien wie Omalizumab und Ciclosporin A bieten wirksame Optionen, werden in der Versorgungspraxis jedoch seltener eingesetzt als empfohlen. Eine individualisierte Therapieplanung bleibt essenziell, da Krankheitsaktivität, Lebensqualität, Komorbiditäten und Expositionsmuster die Wahl der Behandlungsstrategie maßgeblich beeinflussen. Zudem zeigt sich, dass Adhärenz und Patientenpräferenzen eine zentrale Rolle für den Therapieerfolg spielen. Insgesamt besteht weiterhin Optimierungsbedarf, um leitliniengerechte Versorgung und vollständige Symptomkontrolle häufiger zu erreichen.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Eckhart Kämpgen
Dermatologikum Berlin, Berlin

Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab sechs Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen

Grundlagen

Die zystische Fibrose (CF) ist eine angeborene Multisystemerkrankung mit Funktionseinschränkung exokriner Drüsen, der eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des transepithelialen Anionenflusses zugrunde liegt. Der sogenannte „Basisdefekt“ wird durch Mutationen in einem Gen auf Chromosom 7q31 verursacht, welches für das ABC-Transporter-Protein CFTR kodiert. Dieses wird als „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) bezeichnet und in Epithelzellen exprimiert, wo es in der apikalen Membran als cAMP-regulierter Kanal für Chlorid und Bicarbonat fungiert und einen wesentlichen Anteil des Membranflusses von Salzen und Wasser steuert. Im klinischen Krankheitsbild stehen eine chronische Rhinosinusitis, progressive Bronchiektasie und Neigung zu bestimmten bakteriellen Atemwegsinfektionen sowie eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit malabsorptionsbedingter Dystrophie im Vordergrund. Typische weitere Manifestationen sind eine biliäre Leberzirrhose mit portaler Hypertension, ein Typ-III-Diabetes, männliche Infertilität infolge bilateraler Vas deferens-Aplasie, Osteopenie, Arthropathie sowie Salzverlustkrisen. Depression und Angststörungen werden bei CF-Betroffenen etwa doppelt so häufig diagnostiziert wie bei Gesunden.

Diagnostischer Standard ist in Deutschland einerseits die Früherkennung im Neonatal-Screening anhand erhöhter Konzentrationen von immunreaktivem Trypsin und Pankreatitis-assoziiertem Protein in der Trockenblutprobe sowie von Schweiß-Chlorid nach Pilocarpin-Iontophorese. Andererseits werden die vorliegenden Variationen im CFTR-Gen molekular-genetisch typisiert und nach ihrer intrazellulären Auswirkung in sechs Klassen eingeteilt, welche für die Indikation zur CFTR-Modulatortherapie relevant sind. Die im Deutschen Mukoviszidose-Register erfassten Patientinnen und Patienten (n = 7369) weisen am häufigsten das Klasse-II-Allel F508del auf (46 % homozygot und 40 % heterozygot), welches zu einer fehlerhaften Tertiärstruktur des Proteins und zum Abbau im endoplasmatischem Reticulum führt. Andere Mutationen haben negative Auswirkungen auf die Biosynthese (Klasse I), Öffnungswahrscheinlichkeit (Klasse III), Ionen-Leitfähigkeit (Klasse IV), Quantität (Klasse V) oder Stabilität (Klasse VI) des Kanalproteins. Ihre klinische Relevanz hängt vom resultierenden Grad an CFTR-Restfunktion ab: Bei CF-Betroffenen mit dem klassischen Krankheitsbild einschließlich exokriner Pankreasinsuffizienz liegt diese in der Regel unter 3 % der bei Gesunden gemessenen Aktivität, eine höhere Restfunktion ist eher mit milderen CF-Verläufen oder einer „CFTR-bedingten Erkrankung“ mit Bronchiektasie, chronischer Sinusitis, rezidivierender Pankreatitis und männlicher Infertilität assoziiert.

Behandlungsprinzipien

CF ist als genetisch determinierte Erkrankung nicht heilbar. Seit der Erstbeschreibung in den 1930er Jahren konnte das Fortschreiten insbesondere der pulmonalen Organverän-

Barker, M.

derungen durch ein Zusammenwirken von aktiver Diagnostik, Tertiärprävention (Ernährung, Bewegung, Infektionsschutz) und symptomatischer Therapie jedoch deutlich gebremst und das mittlere Sterbealter von etwa ein bis vier Jahren im natürlichen Verlauf auf mehr als 30 Jahre erhöht werden. Die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-Screenings und die Zulassung von CFTR-Modulatoren als neue kausale Therapieoption haben die Prognose weiter verbessert und zum Anstieg des mittleren Sterbealters von CF-Betroffenen in Deutschland auf zuletzt 43 Jahre beigetragen.

Die Behandlung besteht im Wesentlichen aus der Kombination einer Dauertherapie mit lebenslang ein- oder mehrfach täglich durchgeführten Elementen und zeitlich begrenzten, spezifischen Maßnahmen je nach klinischer und Befundsituation. Einzelne Ansätze sind in den folgenden Abschnitten dargestellt, Häufigkeitsangaben bei deutschen Patientinnen und Patienten finden sich im aktuellen Berichtsband des Deutschen Mukoviszidose-Registers (1).

Versorgungskontext in Deutschland

Die medizinische Praxis zur Behandlung von CF-Betroffenen ist in Deutschland durch die strukturierte Kooperation von Einrichtungen der ambulanten Regelversorgung mit multi-professionellen Teams in spezialisierten, meist klinikbasierten Zentren charakterisiert. Diese können als ambulanter, spezialfachärztlicher Versorgungsverbund nach § 116b SGB V zugelassen sein. Üblicherweise nehmen Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte mit Zusatzweiterbildung in pädiatrischer Pneumologie oder Gastroenterologie bzw. Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Pneumologie eine steuernde Rolle ein und arbeiten eng zusammen mit fachärztlichen Vertreterinnen und Vertretern aus Humangenetik, Labormedizin, Mikrobiologie, Radiologie, HNO-Heilkunde, Urologie, Gynäkologie, Thoraxchirurgie, pädiatrischer und internistischer Gastroenterologie/Endokrinologie und anderen Bereichen sowie spezialisierten Pflegekräften, medizinischen Fachangestellten, medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten, Psychologinnen und Psychologen, Sozialarbeiterinnen und Sozialarbeitern oder Sozialpädagoginnen und -pädagogen, Ernährungsfachkräften, Physiotherapeutinnen und -therapeuten, Diabetes-Beraterinnen und -Beratern und Apothekerinnen und Apothekern.

In der Regel erfolgen Untersuchungen zur Verlaufskontrolle alle zwei bis drei Monate mit spezifischer Anamnese, Anthropometrie, Lungenfunktionsdiagnostik, respiratorischer Sekretgewinnung zur Mikrobiologie und Beratung. Einmal jährlich sowie nach Bedarf werden ausführlichere Labor- und Funktionsdiagnostik sowie Bildgebung durchgeführt.

Zu verschiedenen Aspekten der Versorgung existieren AWMF-Leitlinien bzw. ein angemeldetes Vorhaben (2-5).

Mutationspezifische Pharmakotherapie mit kausalem Ansatz (CFTR-Modulatoren)

Durch gezieltes „high throughput screening“ konnten in den letzten zwei Jahrzehnten kleine Moleküle aus chemischen Datenbanken identifiziert werden, welche in den intrazellulären Stoffwechsel von mutiertem CFTR eingreifen und dessen Restfunktion erhöhen.

Literatur

- Nährlich L, Burkhart M, Jaumann B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2024. Bonn: Mukoviszidose e.V. & Mukoviszidose Institut gGmbH; Stand 25.11.2025. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2024.pdf.
- Hammermann J, Claßen M, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. AWMF-Registernummer: 026-024; Version 1.1, Stand 24.9.2019; zurzeit in Überarbeitung. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-024>.
- Nährlich L, Hentschel J, Sommerburg O, Ahtingb S; Baumann I, Bend J et al. S2k-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose. AWMF-Registernummer: 026-023; Version 2.0, Stand 14.7.2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-023>.
- Schwarz C, Bend J, Hebestreit H, Högardt M, Hügel C, Illing JS et al. S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Pseudomonas aeruginosa. AWMF-Registernummer: 026-022; Version 2.0, Stand 27.9.2022. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-022>.
- Schwarz C, Smaczny C. S2k-Leitlinie Mukoviszidose: Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis Related Diabetes, CFRD). AWMF-Registernummer: 020-038; Anmelde datum: 22.3.2024, geplante Fertigstellung: 31.3.2026. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-038>.

Diese gliedern sich in bislang vier Kategorien:

- **Potentioren** wie Ivacaftor aktivieren die Kanalfunktion von CFTR bei Vorliegen von Klasse-III („Gating“)-Mutationen wie G551D.
- **Korrektoren** wie Lumacaftor, Tezacaftor oder Elexacaftor blockieren den intrazellulären Abbau von CFTR bei Vorliegen von Klasse-II-Mutationen wie F508del und erhöhen somit dessen Dichte in der Membran.
- **Amplifier** erhöhen die CFTR-Syntheserate.
- **Stabilisatoren** bremsen den Abbau von defektem membranständigem CFTR.

Bislang sind die folgenden Substanzen aus den ersten beiden Gruppen nach erfolgreichen klinischen Studien zur Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen:

- a) Ivacaftor (Kalydeco) – Zulassung 2012, aktuell für Personen ab dem Alter von 1 Monat mit Vorliegen mindestens einer Mutation G551D, R117H oder acht anderen Mutationen der Klasse III zur ein- bis zweimal täglichen oralen Einnahme als Granulat/Filmtablette.
- b) Ivacaftor + Lumacaftor (Orkambi) – Zulassung 2015, aktuell für Patienten ab 1 Jahr mit zwei F508del-Mutationen zur zweimal täglichen oralen Einnahme als Granulat/Filmtablette.
- c) Ivacaftor + Tezacaftor (Symkevi) – Zulassung 2018 für Patienten ab 12 Jahren mit Homozygotie für die F508del-Mutation oder heterozygoter F508del-Mutation und bestimmten anderen Mutationen der Klassen IV-V zur zweimal täglichen oralen Einnahme als Filmtablette.
- d) Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor (Kaftrio) – Zulassung 2020, aktuell für Patienten ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zur zweimal täglichen oralen Einnahme als Granulat/Filmtablette.
- e) Deutivacaftor + Tezacaftor + Vanzacaftor (Alyftrek) – Zulassung September 2025 für Patienten ab 6 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zur einmal täglichen oralen Einnahme als Filmtablette.

Die Einführung von Ivacaftor in die Therapie von CF-Betroffenen mit G551D-Mutation stellte einen ersten Durchbruch dar mit bislang unerreichten Effekten auf respiratorische und gastrointestinale Manifestationen sowie patientenberichtete Lebensqualität. Die Zulassung der unter d) aufgeführten Dreifachkombination markiert einen weiteren großen Fortschritt, mit dem eine kausale und hoch wirksame Therapieoption für 85–90 % der CF-Betroffenen zur Verfügung steht. Diese hat bereits zu einer deutlichen Abnahme der Symptomlast bei Kindern und Jugendlichen geführt sowie zu einer signifikanten Stabilisierung bei vielen erwachsenen CF-Betroffenen, und dies bei akzeptabler Inzidenz von unerwünschten Wirkungen und pharmakologischen Interaktionen. Da sich die CFTR-Funktion mit den bisherigen Modulatoren nicht vollständig normalisieren lässt, werden diese als Ergänzung und nicht Ersatz der bisherigen, symptomatischen Therapiemodalitäten eingesetzt. Für Deutschland existieren bislang keine relevanten Leitlinien oder Positionspapiere zur Frage der Modulatortherapie, ein Vorhaben wurde bei der AWMF angemeldet (6). Die US-amerikanische Cystic Fibrosis Foundation hat 2018 entsprechende Standardempfehlungen veröffentlicht (7), die European Cystic Fibrosis Society im Jahr 2023 (8).

Weiterhin steht allerdings für CF-Betroffene mit zwei Klasse-I-Mutationen keine kausale Behandlungsoption zur Verfügung. Sie können aufgrund von Stopp-Mutationen oder gro-

6 Schwarz C, Hammermann J. S3-Leitlinie Mukoviszidose: CFTR-Modulatortherapie. AWMF-Registernummer: 020-026; Anmeldedatum: 15.12.2024, geplante Fertigstellung: 31.12.2028. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-026>.

7 Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(3):271–80. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-539OT.

8 Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningenbruggen-Rietschel S et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023; 22(1):17–30. doi: 10.1016/j.jcf.2022.10.002.

ßen Deletionen im CFTR-Gen überhaupt kein Protein synthetisieren, eine Modulatortherapie ist somit wirkungslos und nicht indiziert. Auch aus diesem Grund legen Betroffene und Behandler große Hoffnung in die weitere wissenschaftliche Entwicklung und klinische Erprobung neuer Wirkstoffe zur Genotyp-spezifischen Therapie.

Weitere Pharmakotherapie mit symptomatischem Ansatz

- a) **Pankreasenzyme** – Supplementation bei exokriner Insuffizienz mit mikroverkapselten oralen Präparaten, Dosierung nach dem geschätzten Fettgehalt der Mahlzeit (ca. 2000 Lipase-Einheiten pro g Fett), Einnahme jeweils zum Beginn des Essens, bei längerer Dauer Aufteilung in zwei Gaben mit einem Drittel der Gesamtdosis nach 30 min.
- b) **Fettlösliche Vitamine** – orale Supplementation von Vitamin A, D, E und K unter Spiegelkontrolle von Retinol, 25-OH-Cholecalciferol und α -Tocopherol.
- c) **Polyethylenglykol** – bei akutem distalem intestinalem Obstruktions-Syndrom (DIOS) für begrenzte Zeit 1–2x täglich, bei rezidivierenden DIOS-Episoden über längere Zeit einmal wöchentlich präventiv.
- d) **Protonenpumpenhemmer** – Omeprazol/Pantoprazol bei symptomatischem gastroösophagealen Reflux oder persistierenden Malabsorptionszeichen unter adäquat dosierter Enzymsupplementation.
- e) **Lokalthherapie obere Atemwege** – regelmäßige Nasenspülung mit physiologischer oder hypertoner Kochsalzlösung zur Reinigung der Schleimhäute und Entfernung von Sekretansammlungen. Bei chronisch behinderter Nasenatmung können topische Steroide eingesetzt werden, lokale Vasokonstriktoren zeigen einen nur vorübergehenden geringen Effekt mit hohem Risiko für missbräuchliche Anwendung und Privinismus. Bei chronischer Rhinosinusitis und Polyposis können DNase und/oder Antiinfektiva in die oberen Atemwege appliziert werden, als besonders effektive Methode haben sich Vernebler mit pulsierendem Aerosol erwiesen.
- f) **Lokalthherapie untere Atemwege** – frühzeitiger Beginn bereits im ersten Lebensjahr mit ein- bis zweimal täglichen Feuchtinhalationen von hypertoner Kochsalzlösung, in der Regel mittels Düsenvernebler, elektrischem Kompressor und Gesichtsmasken bzw. ab dem Vorschulalter mit Ventil-Mundstücken. Eine effizientere Alternative für höhere Volumina bei der Antibiotika-Inhalation sind Membranvernebler für Kinder. Bei allen Systemen muss auf die hygienisch korrekte Aufbereitung und Aufbewahrung geachtet werden. Für Jugendliche/Erwachsene stehen Mannitol zur Mukolyse sowie Tobramycin und Colistin auch in Pulverform mit entsprechenden Applikatoren zur Verfügung. Die langfristige Feuchtinhalation von DNase hat einen signifikanten, aber moderaten Effekt; Bronchodilatoren und topische Steroide werden nur bei asthmatischer Symptomatik und reversibler Obstruktion in der Lungenfunktionstestung empfohlen.
- g) **Antiinfektiva** – trotz der großen Bedeutung bakterieller Infektionen für den Verlauf der CF-Lungenerkrankung besteht keine generelle Indikation zum dauerhaften oder regelmäßigen Einsatz von Antibiotika. Studien zur prophylaktischen Gabe konnten weder in Bezug auf *Staphylococcus aureus* noch *Pseudomonas aeruginosa* ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis nachweisen. Robuste Evidenz spricht jedoch für die konsequente antiinfektive Behandlung zur Eradikation eines erstmalig (insbesondere bei pulmonaler

Exazerbation) nachgewiesenen Erregers oder zur Suppression einer chronischen Infektion. Dabei muss zwischen inhalativ, oral und parenteral applizierten Präparaten unterschieden werden.

Zur topischen Anwendung an den unteren Atemwegen sind vier Substanzen bei CF und Pseudomonas-Infektion zugelassen: Tobramycin steht als Lösung oder Pulver zur Verfügung und wird in Therapiezyklen von jeweils 28 Tagen zweimal täglich angewendet, an die sich eine 28-tägige Therapiepause anschließt. Colistin wird ebenfalls als Lösung oder Pulver angeboten und kann dauerhaft ein- bis zweimal täglich inhaliert werden. Aztreonam ist als Lösung zur dreimal täglichen Inhalation erhältlich, Levofloxacin als Lösung zur Inhalation alle 12 Stunden. Beide Medikamente werden wie Tobramycin im On-off-Modus mit jeweils 28-Tage-Intervallen angewendet. Bei allen Präparaten müssen etwa 10 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wegen starken Hustenreizes oder Atemnot abbrechen. Im Rahmen von MRSA-Eradikationsprotokollen kann auch inhalatives Vancomycin zum Einsatz kommen, bei bestimmten pulmonalen Mykosen wurde die Inhalation von Amphotericin B als wirksam beschrieben. Beides stellt einen Off-Label-Use dar, bei dem die zur intravenösen Anwendung vorgesehene Lösung über einen Vernebler appliziert wird, ohne dass hierfür eine Zulassung oder Studiendaten vorliegen.

Beim Nachweis multiresistenter Erreger sollte die Therapie möglichst nach dem Resistogramm gewählt werden, bei MRSA-Infektionen kann Mupirocin-Nasensalbe mit Rifampicin und Cotrimoxazol kombiniert werden. Als oral einzunehmende Antiinfektiva stehen zunächst Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporine oder Cotrimoxazol zur Therapie von Erstinfektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Hämophilus influenzae*, *E. coli*, Klebsiellen oder *Serratia* zur Verfügung – insbesondere bei mit dem Nachweis assoziierten pulmonalen Exazerbationen. Gegen *Pseudomonas aeruginosa* sind in der Regel Cipro- oder Levofloxacin bakterizid wirksam. Eine Dauertherapie chronisch Pseudomonas-Infizierter mit Azithromycin hat zwar einen in Studien belegten geringen Langzeiteffekt, wird aber wegen der Selektion Makrolid-resistenter anderer Erreger und potenzieller unerwünschter Wirkungen nur noch bei wenigen Patientinnen und Patienten eingesetzt.

Wirkstoffe zur parenteralen antiinfektiven Behandlung werden je nach vorherigen Testbefunden bzw. bei kalkulierter Therapie nach dem wahrscheinlichsten Erreger und dem lokalen Resistenzspektrum ausgewählt. Dabei werden regelhaft über eine Dauer von 14–21 Tagen zwei bis drei Substanzen kombiniert, am häufigsten unter Einsatz von Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam und Tobramycin. Als relevante unerwünschte Wirkungen sind bei den Betalaktamen allergische Reaktionen, bei Tobramycin die Nephro- und Ototoxizität mit erniedrigter Kreatinin-Clearance und Hochton-Schwerhörigkeit zu nennen.

- h) **Antiphlogistika** – trotz nordamerikanischer Registerdaten mit geringerem Lungenfunktionsabfall unter Dauertherapie mit hochdosiertem Ibuprofen wird diese Option in Deutschland selten eingesetzt, da bei bis zu 30 % der Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Wirkungen wie Oberbauchschmerzen oder gastrointestinalen Blutungen gerechnet werden muss. Systemische Steroide werden über drei bis sechs Monate zur Behandlung der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose als spezifischer Kom-

pplikation angewendet, für die Wirksamkeit von Leukotrien-Rezeptorantagonisten gibt es keine Evidenz.

- i) **Impfungen** – zusätzlich zu allen von der STIKO für die jeweilige Altersgruppe empfohlenen regulären Impfungen besteht eine Indikation für die Durchführung von Indikations- und Auffrischimpfungen gegen Influenza und COVID-19.

Operative/interventionelle Therapie

- a) **Obere Atemwege** – funktionelle endoskopische Sinuschirurgie bei symptomatischer Polyposis oder Sinusitis-Komplikationen.
- b) **Thorax** – bronchoskopische Lavage/Aspiration bei Mukusobstruktion und Atelektase oder zur Erregerdiagnostik bei unklarer Infektionssituation, Segment-/Lappenresektion bei umschriebener Destruktion/Abszedierung.
- c) **Abdomen** – endoskopische Papillotomie oder laparoskopische Cholezystektomie bei Cholelithiasis, Teilresektionen bei traumatischer Ruptur der vergrößerten Leber oder Milz.
- d) **Transplantation** – die Doppel-Lungentransplantation ist als Therapieoption bei terminalem Lungenversagen etabliert, kam jedoch im Berichtsjahr 2024 nur in vier Fällen zur Anwendung. Auch die Transplantation von Leber (drei Fälle in 2024), Niere (je ein Fall 2021 und 2022) oder Pankreas (ein Fall 2022) kann bei Patientinnen und Patienten mit CF und terminaler Organinsuffizienz durchgeführt werden, teils auch in Kombination.

Nichtpharmakologische Therapie

- a) **Ernährung** – generell bedarfsangepasst und hochwertig mit einem Energiegehalt von 110–120 % der Referenzwerte, kalziumreich, Proteinanteil 20 % mit Deckung des Bedarfs an essenziellen Aminosäuren, Fettanteil 35–40 % mit ein- und mehrfach ungesättigten sowie ω 3-Fettsäuren, Kohlenhydrat-Anteil 40–45 % mit adäquater Ballaststoffzufuhr, Vermeidung von Untergewicht ebenso wie von Übergewicht/Adipositas. Bei Untergewicht können hochkalorische Zusatznahrungen eingesetzt und ggf. bilanzierte Lösungen über nasogastrale oder perkutane Gastrostomie-Sonden verabreicht werden.
- b) **Physiotherapie** – frühzeitiger Therapiestandard mit zunächst passiver, dann aktiver Atemtherapie, Sekret Drainage, Thorax-Mobilisation und Erlernen eines eigenen täglichen Übungsprogramms in Eigen-/Elternverantwortung, Anleitung in Techniken zur Verbesserung der Sekret-Clearance.
- c) **Bewegung** – Ermunterung zu aktivem Lebensstil mit Sport im Alltag, dabei optimalerweise Mischung aus Kraft- und Ausdauer-Belastung, mindestens dreimal wöchentlich für 30 min schweißtreibende Aktivität, nachgewiesene Effektivität für Schwimmen, Laufen und Krafttraining.
- d) **Sauerstoff** – Supplementation bei Patientinnen und Patienten mit hypoxämischem Lungenversagen in der Regel über Nasenbrille, je nach Situation intermittierend (z. B. beim Sport/im Nachtschlaf) oder dauerhaft, Quelle können (mobile) elektrische Konzentratoren, Flüssiggas-Tanks oder Druckflaschen mit entsprechenden Reduzierventilen sein, Dosierung nach intermittierender Pulsoximetrie mit Zielsättigung ≥ 90 %.

- e) **Atemhilfe** – nichtinvasive Maskenbeatmung kann bei kooperativen Patientinnen und Patienten mit respiratorischer Globalinsuffizienz und schwerer schlafbezogener Atemstörung oder als Überbrückung bis zur Lungentransplantation eingesetzt werden. Die Indikation ist allerdings aufgrund der Gesamtprognose und der Sekretproblematik sorgfältig und gemeinsam mit den Betroffenen abzuwägen.
- f) **Beratung** – zur Standardversorgung in einem CF-Zentrum gehört auch die psychosoziale Beratung in Fragen der Krankheitsbewältigung, Persönlichkeitsentwicklung, Therapiemotivation, schulischen oder beruflichen Situation sowie sozialrechtlichen Aspekten. Ziele sind eine offene, vertrauensvolle Kommunikation und stabile Bindung ans therapeutische Team, darüber hinaus kann der Anschluss an Selbsthilfegruppen sinnvoll sein.
- g) **Schulung** von Patienten und/oder Eltern mit dem Ziel einer Erhöhung von Kompetenz und Eigenverantwortung, Vermittlung von Hintergrundwissen zur eigenen Erkrankung und zur Wirkungsweise unterschiedlicher Behandlungen, Unterstützung beim Therapie- und Krankheitsmanagement. Im „Kompetenznetz Patientenschulung“ wurden standardisierte Kurse mit teils generischen, teils krankheitsspezifischen Modulen für Kinder und Jugendliche mit vielen verschiedenen chronischen Erkrankungen einschließlich Mukoviszidose entwickelt. Das von speziell qualifizierten Trainerinnen und Trainern verantwortete Angebot umfasst auch Workshops zur Transition in die Erwachsenenbetreuung und für Geschwister.

Therapieentscheidungen bei Mukoviszidose im Kontext individueller Patientenfaktoren

Allgemeine Behandlungsentscheidungen bei CF sind abhängig vom Patientenalter, CFTR-Genotyp, berichteten Beschwerden, Ernährungsstatus, Befunden von Anthropometrie, klinischer Untersuchung, Lungenfunktion und Atemwegsmikrobiologie sowie der individuellen Vorgeschichte (vor allem in Bezug auf spezifische Komplikationen) und der psychosozialen und Betreuungssituation. Die aufgrund der Komplexität des Krankheitsbilds erforderliche Expertise und Erfahrung lässt sich nicht in einfachen Kriterien und Therapieoptionen abbilden.

Entscheidungen über die Therapie mit CFTR-Modulatoren orientieren sich primär an den o. g. alters- und genotypbezogenen Zulassungsgrenzen der verfügbaren Arzneimittel. Für Patienten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) und keiner F508del-Mutation ist der Nutzen einer langfristigen Monotherapie mit Ivacaftor eindrucksvoll belegt, der G-BA sah im Beschluss von Oktober 2025 keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) mit Ivacaftor.

Für Patienten im Alter ab zwei Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation sieht der G-BA nach zahlreichen Beschlüssen in 2021–2025 den Hinweis/Anhaltspunkt für einen beträchtlichen/erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor. Als ZVT wurde je nach Mutationsgruppe Ivacaftor + Lumacaftor, Ivacaftor oder „Best Supportive Care“ gewählt.

Für CF-Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation liegen zwei randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien vor, welche den Effekt einer Therapie mit Deutivacaftor + Tezacaftor + Vanzacaftor gegen Ivacaftor + Tezacaftor + Elexa-

caftor zusätzlich zu üblicher Standardtherapie über 52 Wochen verglichen haben (9). Für Kinder im Alter von sechs bis elf Jahren wurde der Effekt einer Therapieumstellung von Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor auf Deutivacaftor + Tezacaftor + Vanzacaftor in einer einarmigen Studie über sechs Monate untersucht (10). In beiden Altersgruppen wurde eine Nichtunterlegenheit und vergleichbare Verträglichkeit der Modulator-Kombinationen bestätigt ohne signifikante Unterschiede in den klinischen Surrogatparametern und patientenberichteten Endpunkten. Die Autoren weisen auf einen Abfall der Schweiß-Chlorid-Konzentration unter Therapie mit Deutivacaftor + Tezacaftor + Vanzacaftor sowie den Vorteil der einmal täglichen Dosierung hin.

Fazit

Die Mukoviszidose bleibt aufgrund ihrer genetischen Ursache unheilbar, doch die Kombination aus strukturierter Diagnostik, konsequenter Tertiärprävention und einer modernen, multimodalen Therapie hat die Prognose in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert. Zuletzt haben die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen Screenings und die Zulassung von CFTR-Modulatoren wesentlich zur Erhöhung des medianen Überlebensalters beigetragen, welches nach deutschen Registerdaten für zwischen 2020 und 2024 geborene Patientinnen und Patienten auf 67 ± 3 Jahre prognostiziert wird (1).

Die Versorgung in Deutschland erfolgt überwiegend in spezialisierten multidisziplinären Zentren, die regelmäßige Verlaufskontrollen und ein breites Spektrum pharmakologischer, nichtpharmakologischer und interventioneller Maßnahmen koordinieren. CFTR-Modulatoren stellen heute den zentralen kausalen Therapieansatz dar, während symptomorientierte Behandlungen – von Enzymsubstitution über Inhalationstherapien bis hin zu Antiinfektiva – weiterhin essenziell bleiben.

Insgesamt zeigt sich ein hochkomplexes, individualisiertes Versorgungskonzept, das sich an Genotyp, Alter, klinischem Verlauf und psychosozialen Faktoren orientiert und durch neue Modulator-Kombinationen kontinuierlich weiterentwickelt wird.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

9 Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2025; 13(3):256–71. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.

10 Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2025; 13(3): 244–55. doi: 10.1016/S2213-2600(24) 00407-7.

PD Dr. med. Michael Barker
Senatsverwaltung für Wissenschaft, Gesundheit und Pflege, Berlin

Ist die Impfung gegen das Varizella-zoster-Virus auch gegen Demenz wirksam?

Die Prävention von Demenzen hat angesichts der geringen Wirkung bisher verfügbarer medikamentöser Therapien einschließlich der kürzlich zugelassenen monoklonalen Amyloid-Antikörper einen hohen Stellenwert. Bisher sind 14 modifizierbare Risikofaktoren bekannt, die für fast die Hälfte aller Fälle von Demenz verantwortlich sind: körperliche Inaktivität, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Hypercholesterinämie, Hypakusis, Sehinderung, Depression, Kopfverletzungen, Mangel an sozialen Kontakten, Luftverschmutzung, Bildungsmangel (1).



© vegafex.com | Adobe Stock

von Brevern, M.

Literatur

1 Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024; 404(10452): 572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24) 01296-0.

2 Heidecker B, Libby P, Vassiliou VS, Rou-bille F, Vardeny O, Hassager C et al. Vaccination as a new form of cardiovascular prevention: a European Society of Cardiology clinical consensus statement. *Eur Heart J* 2025; 46(36):3518–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf384.

3 Impfung als „vierte Säule“ der kardiovaskulären Prävention? *Arzneimittel-brief* 2026;60(1):5.

4 Cairns DM, Itzhaki RF, Kaplan DL. Potential Involvement of Varicella Zoster Virus in Alzheimer's Disease via Reactivation of Quiescent Herpes Simplex Virus Type 1. *J Alzheimers Dis* 2022; 88(3):1189–200. doi: 10.3233/JAD-220 287.

5 Gao J, Feng L, Wu B, Xia W, Xie P, Ma S et al. The association between varicella zoster virus and dementia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurol Sci* 2024; 45(1):27–36. doi: 10.1007/s10072-023-07038-7.

6 Maple PAC, Hosseini AA. Human Alpha Herpesviruses Infections (HSV1, HSV2, and VZV), Alzheimer's Disease, and the Potential Benefits of Targeted Treatment or Vaccination-A Virological Perspective. *Vaccines (Basel)* 2025; 13(6): 572. doi: 10.3390/vaccines13060572.

7 Polisky V, Littmann M, Triastcyn A, Horn M, Georgiou A, Widenmaier R et al. Varicella-zoster virus reactivation and the risk of dementia. *Nat Med* 2025; 31(2):4172–9. doi: 10.1038/s41591-025-03972-5.

8 Bubak AN, Como CN, Hassell JE Jr, Mescher T, Fietze SE, Niemeyer CS et al. Targeted RNA Sequencing of VZV-Infected Brain Vascular Adventitial Fibroblasts Indicates That Amyloid May Be Involved in VZV Vasculopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 9(1):e1103. doi: 10.1212/NXI.00 0000000001103.

In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien publiziert, die darauf hinweisen, dass Impfungen mehr erwünschte Wirkungen haben, als lediglich die Verhinderung von Infektionen. Die European Society of Cardiology bewertete kürzlich Impfungen als die vierte Säule kardiovaskulärer Prävention neben der Therapie von arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörung und Diabetes mellitus (2). Bisher ist der Nutzen einer Impfung im Sinne einer Sekundärprävention allerdings lediglich für Patienten mit koronarer Herzkrankung belegt, die gegen Influenza bzw. Pneumokokken geimpft wurden (3).

Schon lange wird vermutet, dass Herpesviren an der Genese neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt sind. Insbesondere besteht zunehmend Evidenz für eine Assoziation zwischen einer Infektion mit Herpes-simplex-Virus Typ 1 bzw. Varizella-zoster-Virus (VZV) und einem erhöhten Risiko einer Alzheimer-Demenz (4-6). Eine Registerstudie von über 100 Millionen Patienten in den USA fand, dass das Demenzrisiko mit Rezidiven von VZV-Infektionen steigt (7). Experimentelle Studien zeigen, dass Reaktivierung von VZV begünstigend auf zerebrale Beta-Amyloid-Ablagerungen, Tau-Aggregation und zerebrale Angiopathie wirkt, dies sind die pathologischen Merkmale der Alzheimer-Erkrankung (8). Es stellt sich daher die Frage, ob Impfungen zur Prävention von Demenz beitragen können.

Das VZV ist ein neurotropes Virus, das nach einer Primärinfektion in latenter Form in sensiblen Ganglien der Spinalnerven und Hirnnerven persistiert und bei Reaktivierung zu einem Herpes zoster führt. Häufigste Komplikationen eines Herpes zoster ist die postzosterische Neuralgie, die in etwa 20 % auftritt. Seltener, aber gravierende Komplikationen sind Meningoenzephalitis, Myelitis, Vaskulopathie mit zerebraler Ischämie und ophthalmologische Beteiligungen.

Der abgeschwächte Lebendimpfstoff Zostavax gegen VZV wurde 2009 in den Markt eingeführt, war aber erst ab 2013 in ausreichenden Mengen lieferbar. Zostavax ist zur Einmalimpfung bei Personen ab 50 Jahren zugelassen, wird aber wegen zahlreicher Einschränkungen kaum mehr verwendet. Die Impfung gegen VZV erfolgt heute in der Regel mit der zweifachen Gabe des Totimpfstoffs Shingrix im Abstand von zwei bis sechs Monaten, der gegenüber dem Lebendimpfstoff eine höhere Wirksamkeit aufweist (9).

Eine große Registerstudie untersuchte nun den Einfluss der VZV-Impfung mit Zostavax auf das Risiko der Entwicklung einer Demenz in der walisischen Bevölkerung (10). In Wales wurde die Impfung der Bevölkerung in Abhängigkeit vom Alter ab dem 1. September 2013 sukzessive zur Verfügung gestellt. Im ersten Jahr wurde der Impfstoff Personen angeboten, die an diesem Stichtag 79 Jahre alt waren, in den anschließenden Jahren erhielten jeweils die folgenden Altersjahrgänge ein Angebot zur Impfung. Personen, die zum Stichtag 80 Jahre oder älter waren, waren für die VZV-Impfung nicht vorgesehen. Auf dieser Grundlage konnten 282.541 Personen in Abhängigkeit ihres Alters zum Zeitpunkt des Stichtages in zwei Gruppen aufgeteilt werden, die sich lediglich hinsichtlich ihres Alters am Stichtag um wenige Wochen unterschieden: Personen, denen die Impfung angeboten wurde und solche, denen sie nicht angeboten wurde. Die Impfquote betrug 47,2 % bei Personen im Impfprogramm versus 0,01 % in der Vergleichsgruppe. Mittels einer digitalen Datenbank, die vollständige medizinische Informationen über etwa 80 % der Bevölkerung enthält, erfolgte eine Regressions-Diskontinuitäts-Analyse, die zeigte, dass das absolute Risiko der Entwicklung einer neu diagnostizierten Demenz über einen Beobachtungszeitraum von sieben Jahren bei geimpften Personen um 3,5 % (95 % CI: 0,6–7,1) gegenüber nicht geimpften Personen reduziert ist, dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 20,0 % (95 % CI: 6,5–33,4). Interessanterweise war der Effekt nur bei Frauen signifikant, die Reduktion neu diagnostizierter Demenz bei geimpften Frauen betrug 5,6 % (95 % CI: 2,5–10,0). In begleitenden Analysen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich potenzieller Störfaktoren, wie z. B. Inanspruchnahme des Gesundheitswesens, Medikation und Begleiterkrankungen gefunden. Zudem fand sich, dass nur Gürtelrose und Demenz seltener bei geimpften Personen auftraten, häufige andere Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz) dagegen nicht. In einer ergänzenden Analyse wurde zudem eine geringere Rate von Neudagnosen einer leichten kognitiven Störung und eine geringere Sterberate durch Demenz in der Gruppe der Geimpften gefunden (11).

Die Ergebnisse aus Wales werden durch eine Registerstudie aus Australien (n = 101.219) unterstützt, die auf einem sehr ähnlichen Design beruht (12). In Australien waren ab dem 1. November 2016 lediglich Personen im Alter von 70 bis 79 Jahren berechtigt, eine Impfung mit Zostavax durch das staatliche Gesundheitssystem zu erhalten, ältere Personen dagegen nicht. In der Gruppe der zur Impfung berechtigten Personen war das Demenz-

9 Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025. *Epidemiol Bull* 2024; Heft 4: 1–75. doi: 10.25646/12971.6. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/04_25.pdf?__blob=publicationFile&v=12.

10 Eytting M, Xie M, Michalik F, Heß S, Chung S, Geldsetzer P. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature* 2025; 641(8062):438–46. doi: 10.1038/s41586-025-08800-x.

11 Xie M, Eytting M, Bommer C, Ahmed H, Geldsetzer P. The effect of shingles vaccination at different stages of the dementia disease course. *Cell* 2025; 188(25):7049–64. doi: 10.1016/j.cell.2025.11.007.

12 Pomirchy M, Bommer C, Pradella F, Michalik F, Peters R, Geldsetzer P. Herpes Zoster Vaccination and Dementia Occurrence. *JAMA* 2025; 333(23):2083–92. doi: 10.1001/jama.2025.5013.

risiko über 7,4 Jahre um 1,8 % (95 % CI: 0,4–3,3) verringert. Allerdings war die Impfquote viel geringer als in Wales, da sich nur etwa jeder achte Berechtigte impfen ließ. Eine Analyse der Gruppe der tatsächlich geimpften Personen hinsichtlich des Risikos einer Demenz erfolgte nicht.

Eine weitere Registerstudie aus Ontario/Kanada, wo zu einem Stichtag 2016 ebenfalls lediglich Personen im Alter von 65–70 Jahren eine Impfung mit Zostavax erhalten konnten, bestätigt die Ergebnisse (13). In der Gruppe der zur Impfung berechtigten Personen (die nach dem 1. Januar 1946 geboren waren) war die Wahrscheinlichkeit, eine Demenzdiagnose innerhalb von 5,5 Jahren zu erhalten, um 2,0 % (95 % CI: 0,4–3,5) reduziert gegenüber Personen, die unmittelbar vor dem 1. Januar 1946 geboren waren.

Der Vorteil dieser Studien gegenüber bisherigen Beobachtungsstudien zur Assoziation zwischen Impfung und Demenzrisiko ist, dass durch die scharfe Trennung der Gruppen durch einen Stichtag quasi eine Randomisierung erfolgte, Störfaktoren weitgehend eliminiert sind und der einzige systematische Unterschied zwischen den Gruppen die Wahrscheinlichkeit ist, die Impfung zu erhalten. Die drei Studien sind daher eher geeignet, einen kausalen Zusammenhang zwischen der Impfung gegen VZV mit dem abgeschwächten Lebendimpfstoff und einer Risikoreduktion für Demenz nachzuweisen, als bisherige Studien, die nicht frei von Verzerrung sind, z. B. dadurch, dass sich eher gesündere als kranke Personen impfen lassen (*healthy vaccinee bias*).

Hinsichtlich des aktuell empfohlenen VZV-Totimpfstoffs Shingrix liegen Registerstudien aus den USA vor, die darauf hinweisen, dass die Prävention von Demenz durch den Totimpfstoff gegen VZV mindestens so wirksam ist, wie durch den Lebendimpfstoff (14, 15). Allerdings basieren diese Studien nicht auf einer Quasi-Randomisierung der Gruppen durch einen Stichtag und sind daher anfälliger für Störfaktoren.

Die Studienlage spricht dafür, dass die Reaktivierung von VZV ein modifizierbarer Risikofaktor für Demenz ist. Wünschenswert sind nun zusätzlich prospektive Studien, die den Effekt der VZV-Impfung auf Demenz untersuchen. Mehrere Impfstoffe gegen VZV sind in der Entwicklung, u. a. auch auf der Basis von mRNA-Technologie (16). Zukünftig könnte somit neben der Wirksamkeit neuer Impfstoffe gegen eine VZV-Infektion auch die Wirksamkeit hinsichtlich Demenz untersucht werden. Der Mechanismus, der für eine reduzierte Inzidenz von Demenz bei gegen VZV geimpften Personen verantwortlich sein könnte, ist unklar. Die Autoren der walisischen Studie führen drei potenzielle Faktoren an: 1. Eine verstärkte Inanspruchnahme des Gesundheitssystems wegen Herpes zoster bzw. postzosterischer Neuralgie bei ungeimpften Personen, die als Nebeneffekt zu einer größeren Wahrscheinlichkeit der Entdeckung einer Demenz führen könnte, alternativ eine häufigere Verordnung von Medikation, die das Risiko von Demenz erhöhen (z. B. Opioide) bei Ungeimpften, 2. eine Reduktion klinisch apparenter bzw. inapparenter Reaktivierung von VZV, das als neurotropes Virus eine Demenz begünstigen könnte und 3. ein von VZV unabhängiger immunmodulatorischer Effekt der Impfung. In explorativen Untersuchungen fanden sich keine Hinweise dafür, dass eine Änderung der Inanspruchnahme des Gesundheitswesens für eine Änderung der Häufigkeit von Demenzdiagnosen verantwortlich ist (10).

Am praktischen Vorgehen ergeben sich durch die Studien vorerst keine Änderungen, da die VZV-Impfung ohnehin Personen mit erhöhtem Risiko für einen Herpes zoster durch

13 Pomirchy M, Chung S, Bommer C, Strobel S, Geldsetzer P. Herpes zoster vaccination and incident dementia in Canada: an analysis of natural experiments. *Lancet Neurol* 2026; 25(2):170–80. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00455-7.

14 Taquet M, Dercon Q, Todd JA, Harrison PJ. The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. *Nat Med* 2024; 30(10):2777–81. doi: 10.1038/s41591-024-03201-5.

15 Rayens E, Sy LS, Qian L, Ackerson BK, Tubert J, Luo Y et al. Recombinant zoster vaccine is associated with a reduced risk of dementia. *Nat Commun* 2026; 17(1):2056. doi: 10.1038/s41467-026-69289-0.

16 Liu H, Cui L, Zhang S, Wang H, Xue W, Li H et al. Research Progress on Varicella-Zoster Virus Vaccines. *Vaccines (Basel)* 2025; 13(7):730. doi: 10.3390/vaccines13070730.

eine Grunderkrankung oder wegen einer Immunsuppression ab dem 18. Lebensjahr und allen anderen ab dem 60. Lebensjahr empfohlen wird (9).

Fazit

Insgesamt deuten die verfügbaren Registerdaten darauf hin, dass eine Impfung gegen das Varizella-zoster-Virus vermutlich mit einem geringeren Demenzrisiko verbunden ist. Da die Studien auf Registerdaten beruhen und verschiedene Einflussfaktoren nicht vollständig ausgeschlossen werden können, bleibt unklar, wie belastbar diese Hinweise letztlich sind. Weitere Untersuchungen wären hilfreich, um die Zusammenhänge besser einordnen zu können.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

PD Dr. med. Michael von Brevern
Neurologisches Zentrum für Bewegungsstörungen
und Diagnostik, Berlin

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

Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?

Der Zahn der Zeit – Hazard Ratio und Kaplan-Meier-Kurven

Rückblick: Die Wirksamkeit von Arzneimitteln lässt sich am verlässlichsten durch randomisierte kontrollierte Studien beurteilen (**Studientypen – ohne Kontrolle geht nichts**; **Randomisierung – der reine Zufall**). Um Verzerrungen zu vermeiden, sollte die Datenanalyse auch Patienten mit Protokollverstößen berücksichtigen (**Was machen wir mit den „Abtrünnigen“?**) und fehlende Werte auf geeignete Weise ersetzen (**Verloren, aber nicht unersetzlich**). Viele patientenrelevante Endpunkte sind „dichotome Endpunkte“, die entweder vorhanden oder nicht vorhanden sind (z. B. Herzinfarkt ja/nein). Dichotome Endpunkte werden in Studien zumeist als Risiko beschrieben. Dabei klingt die relative Risikoreduktion in der Regel sehr viel eindrucksvoller als die absolute Risikoreduktion (**Wie groß ist der Nutzen?**).

Auf ihrer letzten Urlaubsreise haben Sie von der wundersamen Kraft der Vitalonga-Knolle gehört: Wer sie täglich kauft, der werde seine Altersgenossen alle überleben. Zurück in Deutschland wollen Sie untersuchen, ob Extrakte der Knolle Vitalonga tatsächlich die Sterblichkeit betagter Patienten reduzieren. Dafür randomisieren Sie 20 Patienten des Geburtsjahrgangs 1940 1:1 zu Vitalonga-Extrakten bzw. Placebo und beobachten alle Patienten über 800 Tage.¹ Sie stellen fest, dass zu Studienende in beiden Armen noch ein Teilnehmer lebt. Die Wahrscheinlichkeit, bis Tag 800 zu überleben, betrug also in beiden Armen 10 % bzw. (wie Ihr Statistiker sagen würde) 0,1.² Entsprechend lag das relative Risiko³, unter Vitalonga-Extrakt zu überleben, bei exakt 1,0 (0,1 geteilt durch 0,1) – die Vitalonga-Extrakte hatten keinerlei Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, nach 800 Tagen noch am Leben zu sein (**zum relativen Risiko**).

Sie greifen enttäuscht zum Hörer und erklären Ihrem Statistiker, dass er sich die Ergebnisse gar nicht erst anschauen müsse. Doch Ihr Statistiker findet zu Ihrer Verblüffung die Ergebnisse nicht so eindeutig wie Sie: Ihr Statistiker erklärt Ihnen, dass man bei dieser Studie eine Ereigniszeitanalyse durchführen müsse, denn von Interesse sei ja nicht nur, wie viele Patienten gestorben seien, sondern auch zu welchem Zeitpunkt der Studie – es sei durchaus denkbar, dass sich die Überlebenszeit innerhalb des Studienzeitraums zwischen den Armen unterschied. Dafür müsse er genau wissen, nach welcher Beobachtungsdauer welcher Patient verstorben sei. Sie schicken Ihrem Statistiker die gewünschte Liste (Tabelle 1) und erhalten am nächsten Tag eine treppenartige Grafik zurück (Abbildung 1) sowie die Aussage, die Hazard Ratio liege bei 0,470.

Einhart, N.

Mathes, T.

Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?

Studientypen – ohne Kontrolle geht nichts

Randomisierung – der reine Zufall

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

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

Wie groß ist der Nutzen? – Absolute Risikoreduktion, relative Risikoreduktion und Number needed to treat

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

² Diese Berechnung des relativen Risikos berücksichtigt nicht die fehlenden Daten aufgrund von Studienabbrüchen. Das Studienergebnis wird stark davon beeinflusst, ob die „verlorenen“ Studienteilnehmer als Überlebende oder Verstorbene gewertet werden (**zum Umgang mit fehlenden Daten**).

³ Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten bestimmter Ereignisse wird in klinischen Studien häufig als „Risiko“ beschrieben – unabhängig davon, ob diese Ereignisse für den Patienten negativ (Myokardinfarkt) oder positiv (Überleben) sind.

Tabelle 1: Vitalstatus und Follow-up Zeiten der Studienteilnehmer der Vitalonga-Studie

Vitalonga-Extrakte		Placebo	
Zeit (Tage)	Status	Zeit (Tage)	Status
353	tot	59	tot
365	tot	115	tot
377	zensiert (ausgeschieden)	156	tot
421	zensiert (ausgeschieden)	268	tot
464	tot	329	tot
475	tot	431	tot
563	tot	448	zensiert (ausgeschieden)
744	zensiert (ausgeschieden)	477	zensiert (ausgeschieden)
769	zensiert (ausgeschieden)	638	tot
800	zensiert (Studienende)	800	zensiert (Studienende)

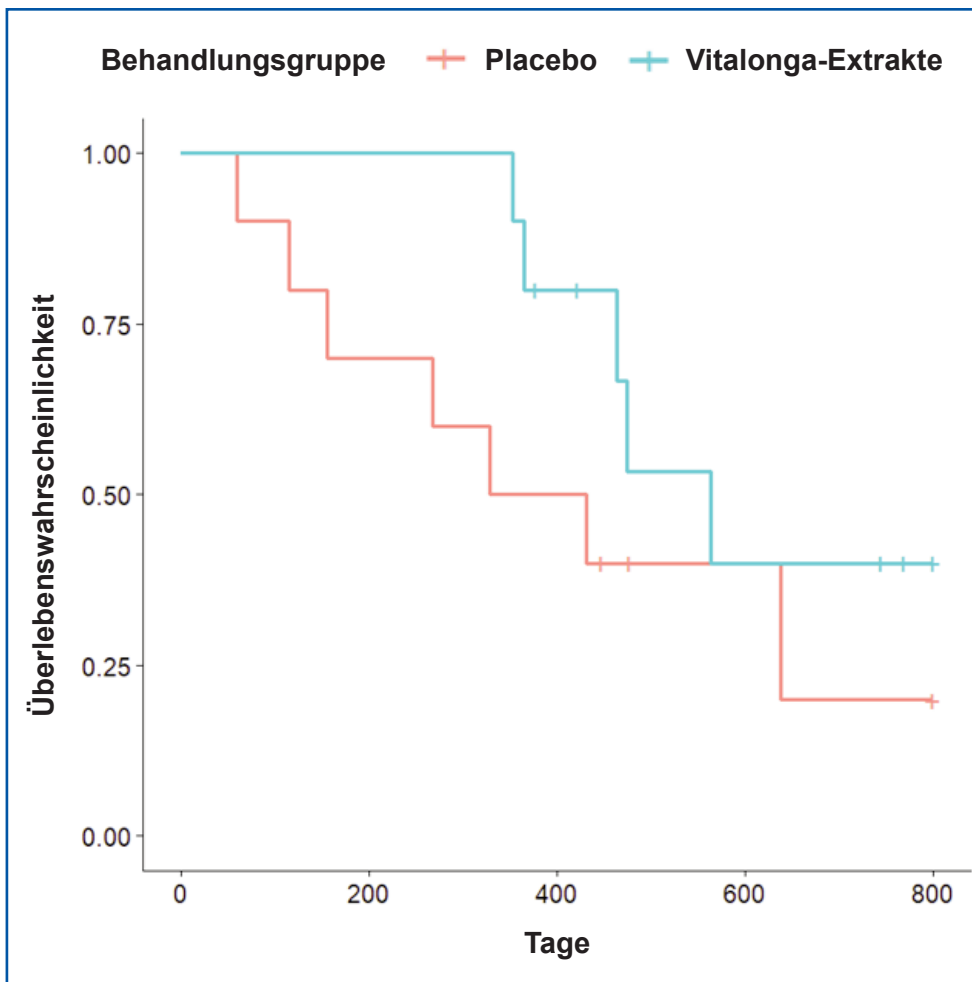


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Vitalonga-Studie

Die treppenartige Grafik stellt eine sogenannte **Kaplan-Meier-Kurve** dar. Die *x-Achse* repräsentiert die Beobachtungszeit vom Studienbeginn bis zum Studienende. Es ist wichtig, bei der Interpretation der Kurve auf die Einheit der Zeitachse zu achten (Tage, Wochen, Monate oder Jahre?). Auf der *y-Achse* wird der Anteil der Personen angegeben, bei denen das untersuchte Ereignis eingetreten ist. Die Kaplan-Meier-Kurve wird auch Überlebenskurve genannt, weil mit ihr häufig – wie in unserem Beispiel – das Ereignis „Überleben“ für jeden Probanden in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt wird. In diesem Fall beginnt die Kurve bei 1,0 bzw. 100 % (alle Teilnehmer leben zu Studienbeginn) und sinkt im zeitlichen Verlauf ab. Mit Kaplan-Meier-Kurven können auch andere Ereignisse dargestellt werden, z. B. das Auftreten von Herzinfarkten oder die Notwendigkeit von Rezidiv-Operationen. In diesem Fall beginnt die Kurve bei 0 % und steigt im Studienverlauf an. Jede Stufe in der Kurve bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt ein oder mehrere Ereignisse eingetreten sind. Die Höhe der Kurve ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen Teilnehmerzahl und Anzahl der Ereignisse: Je größer die Teilnehmerzahl ist, desto kleiner ist die Stufe, die durch ein einzelnes Ereignis verursacht wird. In großen Studien sieht die Kaplan-Meier-Kurve deshalb tatsächlich wie eine (leicht gezackte) Kurve aus und nicht wie eine unregelmäßig gebaute Treppe.

In der Kaplan-Meier-Kurve der Vitalonga-Studie gibt es eine erste Stufe in der rot gefärbten Placebo-Kurve an Tag 59: Zu diesem Zeitpunkt ist der erste Teilnehmer unter Placebo verstorben. Sie können aus der Kurve ablesen, dass die Wahrscheinlichkeit, bis Tag 59 zu überleben, bei 90 % bzw. 0,9 (9 geteilt durch 10) lag. Nach jedem Ereignis beginnt ein neues Beobachtungsintervall, für das separat die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet wird. Die Beobachtungszeit ist dadurch in viele kleine Intervalle aufgeteilt, die jeweils von Ereigniszeitpunkt zu Ereigniszeitpunkt reichen. Das zweite Intervall reicht im Placeboarm von Tag 60 bis Tag 115. Ein Risiko, in diesem Intervall zu versterben, haben nur diejenigen Teilnehmer, die an Tag 60 noch leben, in unserem Beispiel also neun Personen. Diese Teilnehmer stehen, wie der Statistiker sagt, „*unter Risiko*“. Außerdem können offensichtlich nur diejenigen Patienten in die Analyse einbezogen werden, deren Vitalstatus zum Ende des Intervalls bekannt ist. Wer aus der Studie ausscheidet (z. B. weil er sein Einverständnis zur Teilnahme zurückzieht), wird als „*zensiert*“ bezeichnet und verschwindet aus der Gruppe „*unter Risiko*“. Jeder Patient geht somit nur mit seiner individuellen Beobachtungszeit in die Analyse ein. Zensierungen im Studienverlauf werden oftmals durch kleine senkrechte Striche visualisiert. In Tabelle 1 sehen Sie, dass auch alle Teilnehmer, bei denen am Studienende das untersuchte Ereignis nicht eingetreten ist, als „*zensiert*“ bezeichnet werden – da am Studienende die Datenerhebung beendet wird, können wir logischerweise nicht wissen, was danach passierte.

In der Vitalonga-Studie wurden im Studienverlauf zwei Teilnehmer aus dem Placebo-Arm und vier Teilnehmer aus dem Vitalonga-Arm zensiert. Wir können keine Aussage darüber treffen, ob diese „verlorenen“ Patienten zu Tag 800 noch leben oder nicht. Ihre Daten fließen deshalb nicht in die Berechnung des relativen Risikos ein – es können nur mittels Imputationsverfahren Annahmen darüber getroffen werden, ob die „verlorenen“ Patienten verstorben sind oder überlebt haben. In die Ereigniszeitanalyse können wir dagegen alle bis zum Studienabbruch erhobenen Daten einbeziehen, zum Beispiel die Information, dass im Vitalonga-Arm zwei Patienten noch an Tag 743 bzw. 768 lebten. Ereigniszeitanalysen

Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird immer dann neu berechnet, wenn ein Patient stirbt. Die Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes Intervall zu überleben, ist der Quotient aus der Anzahl der am Ende des Intervalls Lebenden und der Patientenzahl unter Risiko (d. h. der Patienten, die unmittelbar vor dem Ereignis noch leben und nicht zensiert sind).

Rechenbeispiele aus dem Vitalonga-Arm:

Das erste Intervall dauert vom Studienbeginn bis zum ersten Todesfall an Tag 353. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bis Tag 353 beträgt $9/10 = 90\%$.

Das zweite Intervall dauert von Tag 354 bis Tag 365. Die Zahl der Patienten unter Risiko hat sich durch den Todesfall an Tag 353 auf 9 verringert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Tag 354 bis Tag 365 beträgt deshalb $8/9 = 89\%$.

Das dritte Intervall dauert von Tag 366 bis Tag 464. An Tag 464 stehen nur noch 6 Patienten unter Risiko (von den ursprünglich 10 Studienteilnehmern sind zwei verstorben und zwei zensiert worden). Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Tag 366 bis Tag 464 beträgt deshalb $5/6 = 83\%$. Die Wahrscheinlichkeit, das dritte Intervall zu überleben, ist somit etwas niedriger als die Wahrscheinlichkeit, das erste oder zweite Intervall zu überleben. Entsprechend sehen Sie auch in der Kaplan-Meier-Kurve an Tag 464 eine etwas größere Stufe als an Tag 365. Ursache ist die in Folge der Zensierungen deutlich reduzierte Anzahl der Patienten unter Risiko.

Die *kumulative Wahrscheinlichkeit*, im Vitalonga-Arm von Tag 1 der Studie bis Tag 365 zu überleben, ist das Produkt aus den Teilwahrscheinlichkeiten beider Beobachtungsintervalle ($0,9 \times 0,89 = 0,8$). Die kumulative Wahrscheinlichkeit, von Tag 1 bis Tag 464 zu überleben, liegt entsprechend bei 66% ($0,9 \times 0,89 \times 0,83 = 0,66$). Durch Multiplikation der Teilwahrscheinlichkeiten lässt sich die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für jedes beliebige Beobachtungsintervall berechnen.

Exkurs: medianes Überleben

Insbesondere in der Onkologie wird häufig das *mediane Überleben* angegeben. Das ist die Zeitspanne, nach der 50 % der Teilnehmer verstorben sind und 50 % noch leben. Das mediane Überleben wird von der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen, indem eine horizontale Linie von der y-Achse bei 0,5 (50 %) bis zum Schnittpunkt mit der Kaplan-Meier-Kurve gezogen wird. Von hier aus wird eine vertikale Linie zur x-Achse gezogen. Der Schnittpunkt mit der x-Achse entspricht dem Median. In unserem Beispiel beträgt das mediane Überleben unter Placebo 380 Tage und unter Vitalonga-Extrakten 563 Tage.

Das mediane Überleben einer Studienpopulation ist robust gegenüber Ausreißern, d. h. der Wert verändert sich nicht durch einzelne Teilnehmer, die sehr früh oder sehr spät im Studienverlauf verstorben sind. Außerdem kann das mediane Überleben auch dann zuverlässig bestimmt werden, wenn es gegen Ende der Studienlaufzeit vermehrt zu Studienabbrüchen kommt: Auch wenn wir nicht wissen, ob Herr Schmidt (Studienabbruch an Tag 448) und Frau Müller (Studienabbruch an Tag 477) zu Studienende noch lebten, haben sie sicher an Tag 380 noch gelebt und fließen somit in die Analyse des medianen Überlebens unter Placebo ein.

Da das mediane Überleben nur einen isolierten Zeitpunkt beschreibt, sollte es immer im Gesamtkontext der Ereigniszeitanalyse bewertet werden: Ein höheres medianes Überleben in einem Studienarm ist keine Garantie dafür, dass auch die langfristige Prognose besser ist als im Vergleichsarm – es sagt nichts aus über den weiteren Verlauf der 50 % Studienteilnehmer, die bis zum Median überlebten.

erlauben somit eine vollständigere Nutzung inkompletter Daten als das relative Risiko. Da fehlende Werte über die Zensierung eingehen, müssen die fehlenden Werte nicht ersetzt werden. Trotzdem können fehlende Daten in Ereigniszeitanalysen zu relevanten Verzerrungen führen, wenn das Fehlen der Daten nicht zufällig ist, sondern beispielsweise durch die Verträglichkeit oder Wirksamkeit der Studienmedikation beeinflusst wurde. So vertragen z. B. multimorbide Patienten eine intensive Chemotherapie häufig schlechter als jüngere, gesündere Patienten. Dies kann dazu führen, dass multimorbide Patienten im Interventionsarm häufiger und früher die Studie abbrechen als im Kontrollarm. In die Ereigniszeitanalyse des Interventionsarm fließen dann überwiegend Daten von Patienten ein, die im Vergleich zur Kontrollgruppe jünger und gesünder sind und deshalb – unabhängig von der untersuchten Intervention – eine bessere Prognose haben als die Kontrollgruppe ([zum Umgang mit fehlenden Daten](#)).

Was bedeutet nun die eingangs durch unseren Statistiker berechnete **Hazard Ratio (HR)** von 0,470? Das *Hazard* ist die Rate für die Geschwindigkeit, mit der ein Ereignis (z. B. Tod) zu einem genau definierten Zeitpunkt eintritt. Das Hazard ist eine theoretische Größe, die sich in klinischen Studien nicht vollständig berechnen lässt – hierfür wären unendlich viele Datenpunkte erforderlich. Mithilfe mathematischer Modelle (z. B. dem Cox-Proportional-Hazards-Modell) lässt sich jedoch die Hazard Ratio schätzen, d. h. das Verhältnis der Hazards zweier Gruppen über die beobachtete Zeitspanne hinweg. Voraussetzung dafür ist, dass die Hazards der verglichenen Gruppen über den Beobachtungszeitraum in einem festen Verhältnis zueinanderstehen (sogenannte „Proportional-Hazards-Annahme“). Stark abweichende Kurvenverläufe oder sich schneidende Kurven können darauf hindeuten, dass die Proportional-Hazards-Annahme verletzt ist. Solche Verläufe entstehen vor allem dann, wenn sich die Effekte der Therapie über die Zeit (z. B. unmittelbar postoperativ erhöhtes Sterblichkeitsrisiko) verändern, wodurch die berechnete Hazard Ratio ungenau oder sogar irreführend wird. Auch im Beispiel der Vitalonga-Studie schneiden sich die Kurven von Interventions- und Kontrollgruppe am Studienende. Dies deutet darauf hin, dass im zeitlichen Verlauf das Sterblichkeitsrisiko unter Vitalonga-Extrakten wieder zunimmt. Denkbar wären z. B. unter einer Langzeittherapie auftretende unerwünschte Ereignisse wie Leber- oder Nierenschäden.

Unsere Beispielstudie zu Vitalonga-Extrakten illustriert, dass sich das relative Risiko und die Hazard Ratio wesentlich unterscheiden können: In der Vitalonga-Studie lag das relative Risiko bei 1,0, die Hazard Ratio dagegen bei 0,470. Woran liegt das? Das relative Risiko vergleicht bei zwei Gruppen, wie hoch das Risiko für das untersuchte Ereignis war – unabhängig davon, wie lange die Beobachtungszeit in den Gruppen war. Die Hazard Ratio setzt dagegen die beobachteten Ereignisse und die Zeitspanne der Beobachtung in ein Verhältnis zueinander. Auch im Alltag beziehen wir viele Größen auf eine bestimmte Zeitspanne. Die Aussage Ihres Partners „Ich habe schon dreimal die Spülmaschine ausgeräumt“ können Sie zum Beispiel nur korrekt einordnen, wenn klar ist, ob Ihr Partner damit die Hausarbeit des heutigen Tages, der letzten Woche oder des letzten Jahres meint. Schlichtweg zu kontern, dass auch Sie bereits dreimal die Spülmaschine ausgeräumt haben, macht offensichtlich nur Sinn, wenn Sie sich auf die gleiche Zeitspanne wie Ihr Partner beziehen. In ähnlicher Weise lässt sich das Risiko für das Auftreten bestimmter Ereignisse nur sinnvoll vergleichen, wenn die Beobachtungszeit in den Studienarmen ähnlich war.

In der Vitalonga-Studie war die Zahl an Todesfällen in beiden Armen gleich (9 von 10 Patienten), entsprechend lag das relative Risiko bei 1,0 (zum relativen Risiko). Die Beobachtungszeit unterschied sich zwischen den Armen jedoch deutlich: Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 533 Tage im Interventionsarm und 372 Tage im Kontrollarm. Die Hazard Ratio von 0,470 spiegelt wider, dass im Interventionsarm die Patienten später verstarben als im Kontrollarm bzw. – anders ausgedrückt – dass pro Zeiteinheit weniger Todesfälle auftraten als im Kontrollarm. Qualitativ kann das Hazard Ratio interpretiert werden wie das relative Risiko: Bei einer Hazard Ratio unter 1 tritt das Ereignis in der Interventionsgruppe *pro Zeiteinheit* seltener auf als in der Kontrollgruppe. Wenn es sich um einen negativen Endpunkt handelt, bedeutet eine Hazard Ratio < 1 (genau wie beim relativen Risiko) einen Vorteil für die Interventionsgruppe. In der Medizin ist es in der Regel nicht nur wichtig, ob ein Ereignis auftritt, sondern auch wie schnell es auftritt: Ein verlängertes Überleben oder das spätere Auftreten unerwünschter Ereignisse (z. B. Implantatversagen) beeinflussen maßgeblich die Wahl der Therapie.³ Bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten sollte deshalb in der Regel die Hazard Ratio anstelle des relativen Risikos herangezogen werden, um den Therapieeffekt zu beurteilen.

³ Dabei muss selbstverständlich immer kritisch geprüft werden, ob das Ausmaß des Effekts tatsächlich patientenrelevant ist und der Nutzen die Risiken überwiegt. Wie beim relativen Risiko müssen auch hier die absoluten Effekte beurteilt werden.

Die Kaplan-Meier-Kurve einer Interventionsstudie: vier wichtige Fragen

1. Schauen Sie sich die Beschriftung der y-Achse an. Reicht die y-Achse von 0 % bis 100 % (bzw. 0 bis 1)? Falls nein, dann wird nur ein vergrößerter Auszug dargestellt – durch diesen Kniff sieht der Effekt größer aus als er tatsächlich ist.
2. Ab wann trennen sich die beiden Kurven, d.h. wie lange dauert es durchschnittlich, bis ein Patient von der Therapie profitiert? Dies kann insbesondere bei Patienten, deren Prognose durch andere Erkrankungen eingeschränkt ist, eine wichtige Information sein.
3. Kreuzen sich die beiden Kurven im zeitlichen Verlauf oder zeigen stark abweichende Verläufe? Dies spricht dafür, dass die positiven Effekte einer Intervention im Verlauf nachlassen oder Nebenwirkungen die positiven Effekte überlagern.
4. Wie viele Patienten flossen in die Analyse ein? Schlussfolgerungen, die sich nur auf wenige Patienten stützen, sind mit großen Unsicherheiten behaftet. Dies betrifft regelmäßig das rechtsseitige Ende der Kurve, da gegen Studienende oftmals viele Patienten zensiert wurden bzw. das untersuchte Ereignis bereits bei ihnen eingetreten ist.

Zusammenfassung

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den zeitlichen Verlauf von Überlebenschancen (oder anderen Ereignissen) und ermöglicht einen visuellen Vergleich von unterschiedlichen Studienarmen. Die Hazard Ratio fasst bei einer Ereigniszeitanalyse den Unterschied zwischen zwei Gruppen in einer einzigen Kennzahl zusammen. Bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist die Hazard Ratio präziser als das relative Risiko, da die Hazard Ratio berücksichtigt, nach welcher Beobachtungszeit die Ereignisse aufgetreten sind.

Interessenkonflikte

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

Dr. med. Natascha Einhart
Bundesärztekammer, Berlin

Prof. Dr. Tim Mathes
Ressortleiter Gesundheitsökonomie am Institut für Qualität
und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Herpes zoster nach Herpes-zoster-Impfung?

Seit der Zulassung des rekombinanten Herpes-zoster-Impfstoffs Shingrix im Jahr 2018 gingen beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vermehrt Verdachtsmeldungen zu Herpes zoster (HZ) oder bullösen Hautreaktionen ein, die kurz nach der Impfung aufgetreten waren. Shingrix ist kein Lebendimpfstoff, sondern ein rekombinanter Subunit-Impfstoff, der mittels DNA-Technologie hergestellt wird und mit dem Adjuvans AS01B kombiniert ist (1, 2). Um die Natur dieser Reaktionen besser zu verstehen, initiierte das PEI im Jahr 2020 eine bundesweite multizentrische Anwendungsbeobachtung. Diese Untersuchung sollte klären, ob es sich bei den gemeldeten Hautveränderungen tatsächlich um Herpes zoster handelte und ob ein Zusammenhang mit der Impfung bestand (3).



© C.Castilla | Adobe Stock

Bereits im Jahr 2019 waren 53 Verdachtsfälle von Herpes zoster (HZ) im Zusammenhang mit der Impfung mit Shingrix an das PEI (bzw. die AkdÄ) gemeldet worden. In der anschließenden multizentrischen Anwendungsbeobachtung wurden über sechs Monate insgesamt 80 Verdachtsfälle erfasst, von denen 72 in die finale Bewertung eingingen (3). Die niedergelassenen Ärzte in Deutschland wurden gebeten, Verdachtsfälle eines Herpes zoster, die kurz nach einer Shingrix-Impfung aufgetreten waren, an das PEI zu melden. Zusätzlich sollten sie weiterführende anamnestische Angaben zu den Patienten übermitteln, darunter bestehende Erkrankungen und laufende Medikationen. Die Hautveränderungen waren fotografisch zu dokumentieren, und von den Läsionen sollten Abstriche entnommen werden. Zum Nachweis von Varizella-zoster-Virus (VZV)- und Herpes-simplex-Virus (HSV)-DNA erfolgte anschließend eine PCR-Untersuchung. Zusätzlich wurde eine Genotypisierung zur Unterscheidung von Impf- und Wildtyp durchgeführt (4). Zwei Dermatologen bewerteten die vorgelegten Daten (Anamnese, Klinik, u. a. Hautveränderungen, begleitende Schmerzen, sowie den Nachweis von VZV im Labor) für die abschließenden Diagnosen „HZ-positiv“ und „HZ-negativ“. Diesen Diagnosen lagen häufig Differenzialdiagnosen wie HSV-Infektionen, Ekzeme oder unspezifische Exantheme zugrunde (1, 5, 6) (Anmer-

Schnuch, A.

Sohns, F.

Literatur

- 1 Arnold N, Messaoudi I. Herpes zoster and the search for an effective vaccine. *Clin Exp Immunol* 2017; 187(1):82–92. doi: 10.1111/cei.12809.
- 2 Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses* 2018; 10(11):609. doi: 10.3390/v10110609.
- 3 Orru' S, Bierbaum S, Enk A, Hengel H, Hoffelner M, Huzly D et al. Skin manifestations after immunisation with an adjuvanted recombinant zoster vaccine, Germany, 2020. *Euro Surveill* 2023; 28(50): 2300261. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.50.2300261.
- 4 Jin L, Xu S, Maple PAC, Xu W, Brown KE. Differentiation between wild-type and vaccines strains of varicella zoster virus (VZV) based on four single nucleotide polymorphisms. *Epidemiol Infect* 2017; 145(12):2618–25. doi: 10.1017/S0950268817001509.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: Fallberichte von Herpes zoster bzw. Zoster-artigen Hautläsionen nach Shingrix®-Impfung. *Dtsch Arztlbl* 2020; 117: A 1356–7.
- 6 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Studie des Paul-Ehrlich-Instituts zu Shingrix® – Aufruf zur Teilnahme. AkdÄ Drug Safety Mail 2020-27, Berlin, 20.4.2020. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arsneimittel-sicherheit/drug-safety-mail/news-detail/drug-safety-mail-2020-27>.

kung: Den Dermatologen war bei der Beurteilung der klinischen Bilder das Ergebnis der PCR-Untersuchung, das in allen HZ-positiven Fällen VZV-positiv war, offenbar schon bekannt.). Letztlich gingen n = 72 Fälle in die Bewertung ein, mit der Diagnose „HZ-positiv“ n = 27 (37,5 %) und mit der Diagnose „HZ-negativ“ n = 45 (62,5 %). Die Hälfte der vom meldenden praktischen Arzt initial als HZ diagnostizierten Fälle wurden später weder klinisch noch labortechnisch bestätigt. Hautveränderungen wurden meist (knapp 70 %) nach der 1. Dosis beobachtet, genauso wie die Molekulardiagnose meist nach der 1. Dosis positiv war. Hier sei darauf hingewiesen, dass nach der 1. Dosis noch kein vollständiger Impfschutz gewährleistet ist (7, 8). In allen VZV-positiven Fällen handelte es sich ausschließlich um Wildtyp-VZV, was angesichts des nicht vermehrungsfähigen Impfstoffs (Totimpfstoff) erwartbar war. Die Autoren der Studie kommen zu dem zusammenfassenden Ergebnis: In allen Varizella-zoster-Virus-positiven Fällen (nach Impfung mit Shingrix) wurde der Wildtyp-Stamm identifiziert. Die Hauterscheinungen (im Sinne des HZ) traten meist bei Patienten ohne vollständigen Impfschutz auf. Die Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtung deuten nicht auf einen kausalen, sondern lediglich einen zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix-Impfung hin (3).

Die skeptische Bewertung der Autoren: „Diese Anwendungsbeobachtung macht deutlich, wie schwierig es ist, eine Gürtelrose ohne eine PCR-Untersuchung auf VZV von anderen Hauterscheinungen zu unterscheiden“ teilen die Verfasser nicht. Aus dermatologischer Sicht sei die Diagnose in vielen Fällen weiterhin gut klinisch zu stellen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Impfstoff selbst (Glykoprotein E hergestellt in immortalisierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie) und dem Krankheitsbild eines HZ ist in der Tat nicht erkennbar. Es wurde allerdings nicht diskutiert, ob durch eine (noch näher zu charakterisierende) unspezifische „Umstimmung“ des Immunsystems durch die Impfung ein klassischer HZ getriggert worden sein könnte. Es sei dazu auf die signifikant häufigere HZ-Manifestation nach COVID-Impfungen verwiesen (9). Das Studiendesign der PEI-Studie zu HZ nach Shingrix erlaubt keine Aussagen zum Risiko eines HZ nach Impfung mit Shingrix.

Internationale Daten stützen das Bild eines zeitlichen, nicht kausalen Zusammenhangs. Spontanmeldungen zeigen, dass weltweit gemeldete VZV-Infektionen im zeitlichen Zusammenhang mit Zosterimpfstoffen häufig bei immunsupprimierten Personen auftreten oder unter Begleitmedikationen wie Prednison, Methotrexat oder Tacrolimus (10). Diese Konstellationen entsprechen bekannten Risikofaktoren für VZV-Reaktivierungen und begründen kein neues Sicherheitsrisiko durch Shingrix. Neue Registerdaten aus Australien liefern zusätzliche Hinweise auf besonders vulnerable Gruppen. In einer Kohorte von 2657 Personen mit Asplenie oder Hyposplenismus berichteten fast 20 Prozent mindestens von einer Zoster-Episode. Als unabhängige Risikofaktoren wurden ein Alter ab 61 Jahren, Autoimmunerkrankungen und Splenektomie aufgrund hämatologischer Malignome identifiziert (11, 12). Diese Daten legen nahe, dass Menschen ohne funktionelle Milz ein erhöhtes Reaktivierungsrisiko tragen und dass die Impfstrategie für diese Gruppe international noch nicht optimal umgesetzt ist.

Auch in Deutschland bestehen strukturelle Herausforderungen. Der BARMER Arzneimittelreport 2025 zeigt, dass 80 Prozent der Anspruchsberechtigten ab 60 Jahren nicht oder unvollständig gegen Herpes zoster geimpft sind. Die Impfquoten variieren stark zwi-

7 Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, van den Hoek JAR, Richardus JH et al. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine* 2014; 32(15):1745–53. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.019.

8 Zerbo O, Bartlett J, Fireman B, Lewis N, Goddard K, Dooling K et al. Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting. *Annals of Internal Medicine* 2024; 177(2):189–95. doi: 10.7326/M23-2023.

9 Schnuch A. Herpes zoster nach COVID-19-Impfung. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2022; 49(3):134–6.

10 WHO Uppsala Monitoring Centre. Vigilyze Datenbank: Varicella zoster virus infection – global case overview. Datensatz vom 15.10.2025.

11 Khoury G, Spelman T, Jones P, Macesis N, Spelman D, Woolley I. Varicella zoster virus reactivation episodes and vaccination uptake in Spleen Australia registrants. *Vaccine* 2025; 61:127391. doi: 10.1016/j.vaccine.2025.127391.

12 Siedler A, Koch J, Ultsch B, Garbe E, von Kries R et al. Ledig T et al. Background paper to the decision not to recommend a standard vaccination with the live attenuated herpes zoster vaccine for the elderly in Germany: Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017; 60(10):1162–79. doi: 10.1007/s00103-017-2618-6.

schen Hausarztpraxen, was bedeutet, dass ein großer Teil der älteren Bevölkerung ungeschützt bleibt, obwohl gerade diese Gruppe das höchste Risiko für Herpes zoster und postherpetische Neuralgie trägt (13, 14).

Die AkdÄ-Fallberichte aus den letzten fünf Jahren verdeutlichen zusätzlich die diagnostische Grauzone. Die an die AkdÄ gemeldeten Fälle zeigen ein breites Spektrum klinischer Präsentationen (Abbildung 1), von makulopapulösen Exanthenen über gruppierte Vesikel bis hin zu HSV-assoziierten Läsionen (5, 6). Viele dieser Fälle wirken zosterähnlich, sind aber nicht VZV-assoziiert. Die PEI-Studie, wie oben ausführlich beschrieben, bestätigt dies, da in 62,5 Prozent der Verdachtsfälle kein VZV-Nachweis vorlag (3).

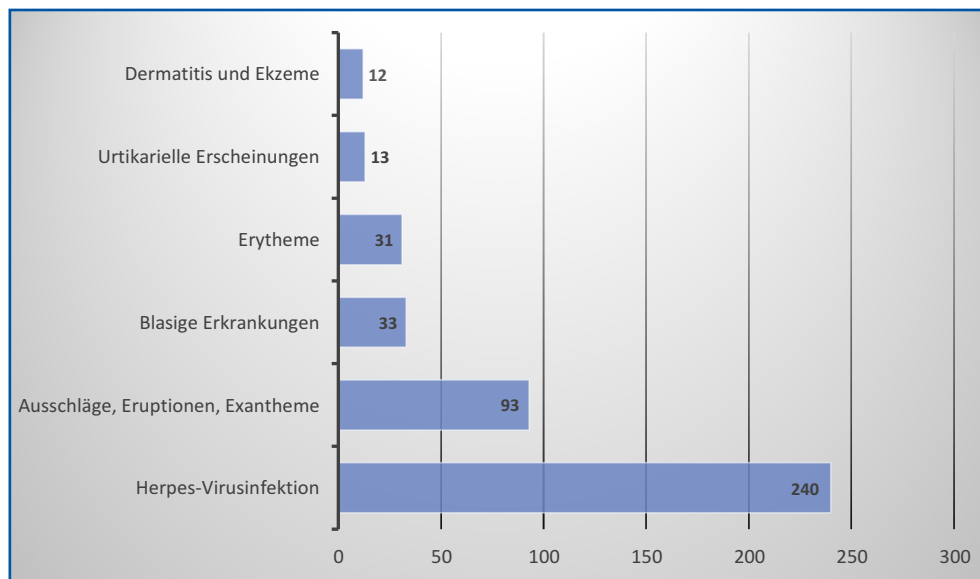


Abbildung 1: Häufige Nebenwirkungsmeldungen (Hautreaktionen) nach HZ-Impfung an die AkdÄ (Codierung nach MedDRA auf HLT-Ebene)

Fazit

Insgesamt ergibt sich ein konsistentes Bild: Shingrix verursacht keinen Herpes zoster. Reaktivierungen betreffen ausschließlich den Wildtyp-VZV. Die meisten Verdachtsfälle sind Fehldiagnosen. Die anfänglich behauptete Kausalität (zwischen Impfung und Zoster-Manifestation) beruht auf dem alt bekannten und im Zusammenhang mit UAW immer wieder zu bedenkenden logischen Fehlschluss „Post hoc ergo propter hoc“ („Nach diesem, deshalb wegen diesem“, ein bloß zeitlicher Zusammenhang bedeutet alleine nicht einen Kausalzusammenhang). Ungeachtet dessen tragen vulnerable Gruppen wie z. B. Ältere, Immunsupprimierte oder Personen mit Asplenie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HZ. Die Impfquote erscheint als unzureichend, insbesondere im Hinblick auf Risikogruppen, und sollte forciert werden.

Interessenkonflikte

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

Prof. Dr. med. Axel Schnuch
Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Friederike Sohns
Bundesärztekammer, Berlin

13 Grandt D, Lappe V, Schubert I. Arzneimittelreport 2025 – Fokus Impfen: Herpes zoster – Analysen zu Impfungen und Erkrankungen. BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung; Berlin, 2025. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1387224/6b58f6b9642c6be1637fbb5d7c3a81f7/dl-arzneimittelreport-2025-data.pdf>.

14 Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. BMC Infect Dis 2011; 11:173. doi: 10.1186/1471-2334-11-173.

Schwere Hypoglykämie nach Umstellung von Insulin icodec (Awiqli) auf Insulin glargin

Der Fall	<p>Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde der Fall eines 88-jährigen Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 2 gemeldet. Neben Metformin und Empagliflozin erhielt er seit Februar 2025 wöchentlich 220 Einheiten Insulin icodec (Awiqli) subkutan. Als im März 2025 das Präparat vorübergehend in der Apotheke nicht verfügbar war, injizierte seine Ehefrau – eine Woche (7 Tage) nach der letzten Injektion von Insulin icodec – abends 30 Einheiten Insulin glargin (Abasaglar). In dieser Nacht entwickelte der Patient eine schwere Hypoglykämie mit generalisiertem Krampfanfall; ein Notarzt musste alarmiert werden, und es schloss sich eine mehrstündige klinische Überwachung an. Der Patient erholte sich vollständig ohne bleibende Schäden.</p> <p>Insulin icodec ist ein wöchentlich zu injizierendes Basalinsulin, das seit Mai 2024 in Deutschland zugelassen ist (1). Seine sehr starke, reversible Albuminbindung (> 99 %) und die daraus resultierende Halbwertszeit von ca. 196 Stunden (\approx 1 Woche) bewirken, dass auch sieben Tage nach der letzten Injektion noch erhebliche blutzuckersenkende Wirkstoffspiegel im Körper vorliegen (2-4). Die aktuell geltende Fachinformation enthält zwar detaillierte Hinweise zur Umstellung von einem täglichen Basalinsulin auf Insulin icodec, nicht jedoch in umgekehrter Richtung (1). Anwender können daher davon ausgehen, nach sieben Tagen ohne Weiteres mit einem anderen Basalinsulin in voller Dosierung beginnen zu dürfen.</p>
Bewertung	<p>Der UAW-Ausschuss der AkdÄ stufte den Fall als schwere, wahrscheinlich kausal mit der kombinierten Insulinwirkung zusammenhängende, unerwünschte Arzneimittelwirkung ein – und nicht als eigentlichen Medikationsfehler, da die dem Patienten und seiner Ehefrau vorliegenden Informationen keine ausreichende Warnung vor dem Hypoglykämierisiko bei Therapiewechsel enthielten (5). Angesichts stetig steigender Verordnungszahlen für Insulin icodec erscheint dieses Sicherheitsproblem klinisch hochrelevant (6).</p>
Fazit	<p>Bei einer Umstellung von Insulin icodec auf ein tägliches Basalinsulin muss aufgrund der langen Halbwertszeit von ca. 196 Stunden das Hypoglykämierisiko durch noch vorhandene Insulin-icodec-Spiegel berücksichtigt werden. Die Fachinformation sollte dringend um entsprechende Hinweise ergänzt werden. Meldungen wie diese sind unverzichtbar, damit Arzneimittelrisiken erkannt und kommuniziert werden können.</p>

Klinge, A.

Literatur

- 1 Novo Nordisk A/S. Fachinformation Awiqli® (Insulin icodec); Mai 2024.
- 2 Pieber TR, Asong M, Fluhr G, Höller V, Kristensen NR, Larsen JH et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of once-weekly insulin icodec in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(12): 3716–23. doi: 10.1111/dom.15266.
- 3 Europäische Arzneimittel-Agentur European Public Assessment Report (EPAR): Awiqli (Insulin icodec) – Assessment report. Amsterdam, 21.3.2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/awiqli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- 4 Goldman J, Triplitt C, Isaacs D. Icodec: A Novel Once-Weekly Basal Insulin for Diabetes Management. *Ann Pharmacother* 2025; 59(6):554–69. doi: 10.1177/10600280241287790.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Insulin icodec: Diabetes mellitus Typ 2 – Stellungnahme im Rahmen des AMNOG Verfahrens. Berlin, 20.12.2024. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Insulin_icodec/Insulin_icodec-DM2-20241220.pdf.
- 6 GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland: Verordnungsdaten zu Insulin icodec (Awiqli®). Berlin: BfArM, Jahresbericht 2024/2025.

© LIGHTFIELD STUDIOS | Adobe Stock



Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Andreas Klinge
Diabetes Schwerpunktpraxis Eidelstedt,
Hamburg

Lungentoxizität nach Einnahme von Nitrofurantoin

<p>Der Fall</p>	<p>Eine 79-jährige Frau erhielt aufgrund rezidivierender Harnwegsinfektionen Nitrofurantoin (1 x täglich 100 mg), nachdem ein vorausgehender Therapieversuch mit Cotrimoxazol nicht erfolgreich gewesen war. Anamnestisch war fünf Jahre zuvor eine Unverträglichkeit von Nitrofurantoin aufgetreten (Symptomatik der Unverträglichkeit nicht beschrieben).</p> <p>Vier Tage nach Beginn der aktuellen Behandlung traten starke, rechtsbetonte Thoraxschmerzen auf, die laut Arztbrief „fraglich atemabhängig“ waren. Die Patientin wurde stationär aufgenommen. Radiologisch zeigten sich Randwinkelergüsse beidseits sowie sonographisch ein diskreter Perikarderguss. Im Labor bestand ein CrP-Anstieg (18,9 mg/dl) ohne Leukozytose oder Procalcitonin-Erhöhung. Es wurde der Verdacht auf eine Nitrofurantoin-induzierte Pleuritis gestellt, die Therapie mit Nitrofurantoin beendet und symptomatisch mit NSAR behandelt. Zum Ausschluss einer kardialen Genese der Beschwerden wurde parallel ein Cardio-CT durchgeführt, das schwere koronare arterielle Kalzifikationen (Agatston-Score 667) zeigte. Es erfolgte keine funktionelle Bildgebung. Die Echokardiographie ergab eine normale systolische Pumpfunktion ohne relevante Vitien. Bei „Angina-artigen Beschwerden DD Pleuritis“ erhielt die Patientin eine Koronarangiographie mit Implantation von DES-Stents in RIVA und RCX. Noch vor Entlassung fiel eine leichte Zunahme des linksseitigen Pleuraergusses auf.</p> <p>Aufgrund fortbestehender thorakaler Schmerzen erfolgte zwei Wochen später eine erneute stationäre Aufnahme, diesmal in eine Lungenfachklinik. Die Schmerzen wurden zu diesem Zeitpunkt als atemabhängig geschildert (Verstärkung bei Inspiration) und linksthorakal lokalisiert. Sonographisch zeigte sich ein großer linksseitiger Pleuraerguss mit angrenzender Kompressionsatelektase. Die Pleurapunktion mit Drainage von 1000 ml wies auf eine entzündliche Genese hin (pH im Punktat < 7,2; Eiweiß 41,5 g/l; mäßig erhöhte Zellzahl) bei weiterhin mäßig erhöhtem CrP im Serum ohne Leukozytose und ohne Procalcitonin-Erhöhung. Fieber bestand zu keinem Zeitpunkt. Bei der klassischen mikrobiologischen Kultur wurde kein Erreger nachgewiesen. Ein Zusammenhang mit der Nitrofurantoin-Therapie wurde seitens der Lungenklinik als nicht wahrscheinlich angesehen. Bei Verdacht auf eine ambulant erworbene Pleuropneumonie mit Pleuraempyem wurde eine Antibiotikatherapie initial mit Ceftriaxon eingeleitet, unter welcher eine rasche Organisationsneigung des Ergusses beschrieben wurde. Der Patientin wurde eine Verlegung zur videoassistierten Thorakoskopie in eine Universitätsklinik angeraten. Die Patientin lehnte aufgrund des deutlich erhöhten Komplikationsrisikos unter doppelter plättchenhemmender Therapie (DAPT) bei frisch implantierten Koronarstents eine Verlegung und Thorakoskopie ab, sodass sie mit der Empfehlung einer drei- bis sechswöchigen Levofloxacin-Therapie auf eigenen Wunsch entlassen wurde.</p> <p>Fünf Tage nach Entlassung erfolgte eine nachstationäre Kontrolle in einer internistischen Klinik mit kardiologischem Schwerpunkt. Hierbei stellte sich sonographisch ein septierter, teilorganisierter, nicht homogener Pleuraerguss links mit Binnenechos von bis zu 8 cm Höhe dar. Zusätzlich bestand echokardiographisch ein Perikarderguss von bis zu 8 mm. Es wurde unter fortgesetzter Levofloxacin-Therapie die Gabe von Prednisolon (20 mg peroral) begonnen. Eine Woche später hatten sich der Perikard- und Pleuraerguss deutlich zurückgebildet (homogener Pleuraerguss ohne Septenbildung mit 3,5 cm Höhe), sodass die Antibiotikatherapie nach einer weiteren Woche beendet und die Prednisolon-Therapie auf 10 mg halbiert wurde. Hierunter war der Pleuraerguss weiter rückläufig (Höhe 1,6 cm) mit sich verdickt darstellender viszeraler Pleura. Nach einer weiteren Woche war nur noch ein minimaler Perikarderguss bei verdicktem Perikard nachweisbar. Die Prednisolon-Therapie wurde weiter reduziert und nach insgesamt fünf Wochen beendet.</p>	<p>Einhard, N. Kern, W. V. Matern, A.</p>
<p>Arzneimittel</p>	<p>Nitrofurantoin ist ein älteres Antibiotikum mit sehr begrenzten Indikationen. Auch in Deutschland wird es in Leitlinien (1) bis heute empfohlen als Therapieoption bei akuter, unkomplizierter Zystitis der Frau. Zur Rezidivprophylaxe der Zystitis soll Nitrofurantoin laut Fachinformation (2) nur eingesetzt werden, wenn</p>	

	keine risikoärmeren Alternativen zur Verfügung stehen. Außerdem darf Nitrofurantoin in der Rezidivtherapie/Prophylaxe nicht länger als sechs Monate angewendet werden, da schwere chronische Lungenreaktionen (diffuse interstitielle Pneumonitiden sowie zum Teil tödlich verlaufende Lungenfibrosen) überwiegend bei einer Langzeittherapie auftraten. Die Fachinformation weist auch auf das Risiko (sub)akuter Lungenreaktionen hin (allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis, Atemnot, Husten, Brustkorbschmerz). Laut einer aktuellen Übersichtsarbeit tritt eine akute Lungenreaktionen bei 1 von 5000 Patienten unter Nitrofurantoin auf (3). Eine weitere seltene, aber potenziell schwerwiegende unerwünschte Wirkung von Nitrofurantoin sind Leberschäden, die von asymptomatischen Transaminasen-Erhöhungen bis hin zu tödlich verlaufenden Leberzellnekrosen reichen können (2).
Bewertung	Es handelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Nitrofurantoin-assoziierte akute/subakute Lungentoxizität, zu der allenfalls der Perikarderguss pathogenetisch nicht sicher dazugehört. Es erscheint unwahrscheinlich, dass die neu entdeckte koronare Herzkrankheit ursächlich für die Symptomatik der Patientin ist. Die klinische Präsentation, die mäßig erhöhten Entzündungsparameter und die Bildgebung sind kompatibel mit der Diagnose einer pulmonalen Reaktion unter Nitrofurantoin. Auch die Besserung nach Therapiestopp und Initiierung von Kortikosteroiden spricht für diese Diagnose.
Fazit	Nitrofurantoin kann zu einer Lungenschädigung führen. Die Lungentoxizität ist sehr heterogen. Sie umfasst perakute Hypersensitivitätsreaktionen, akute Atemnotsyndrome, subakute Reaktionen (nach Tagen bis wenigen Wochen auftretend) und – vor allem bei Langzeitbehandlung – chronische Formen (in der Regel interstitielle Lungenveränderungen und Lungenfibrose). Die akuten und subakuten Formen der Lungentoxizität können mit Thoraxschmerzen und einer Pleuritis einhergehen und die Symptomatik eines akuten Koronarsyndroms, einer Lungenembolie und einer Pneumonie imitieren. Bei Auftreten von Lungenreaktionen ist laut Fachinformation (2) die Therapie sofort abzubrechen. Die Gabe von Kortikosteroiden wird empfohlen.

Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. Langversion 3.0; AWMF Registernummer: 043/044. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044>.
- 2 Apogepha Arzneimittel GmbH. Fachinformation Nifurantin 100 mg; Mai 2022.
- 3 Kaye AD, Shah SS, LaHaye L, Hennagin JA, Ardoin AK, Dubuisson A et al. Nitrofurantoin-Induced Pulmonary Toxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Toxics* 2025; 13(5). doi: 10.3390/toxics13050382.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart
Bundesärztekammer, Berlin

Prof. Dr. med. Wienfried V. Kern
Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Dr. med. Andree Matern
Katholische Kliniken im Märkischen Kreis, Iserlohn

Reicht eine Kasuistik, um ein zielgerichtetes Arzneimittel zuzulassen?

Ein Paradigmenwechsel bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA birgt die Gefahr einer Absenkung bewährter Qualitätsstandards

Wiedemann, G. J.

Bei der Zulassung neuer Arzneimittel müssen Zulassungsbehörden eine sorgfältige Balance wahren: Einerseits dürfen regulatorische Anforderungen nicht so hoch angesetzt werden, dass sie die Entwicklung dringend benötigter therapeutischer Innovationen verzögern. Andererseits darf eine zu frühe oder unzureichend begründete Zulassung nicht dazu führen, dass potenziell unwirksame oder schädliche Wirkstoffe auf den Markt gelangen und Patientinnen und Patienten gefährden. In diesem Spannungsfeld bewegen sich die Zulassungsbehörden weltweit, so auch die US-amerikanische FDA (Food and Drug Administration).



© Ruslan Ivantsov | Adobe Stock

Im Februar 2026 erschien im NEJM (New England Journal of Medicine) unter der Rubrik „Sounding Board“ ein Artikel zweier führender Vertreter der FDA, Vinay Prasad (Chief Medical and Scientific Officer der FDA) und Martin Makary (Commissioner of Food and Drugs) (1). Üblicherweise ist ein Sounding Board für fachliche Diskussionsrunden angelegt, jedoch handelt es sich hier eher um eine Art Verlautbarung der FDA. Wörtlich heißt es hier: „Moving forward, we are announcing that a one-trial requirement will be the FDA's new default standard.“

Was ist damit gemeint? Die Rede ist von der Zulassung zielgerichteter Arzneimittel bei sehr seltenen Erkrankungen, z. B. aufgrund singulärer Gendefekte. Für diese seltenen Erkrankungen wäre die Forderung nach zwei prospektiven, randomisierten Doppelblindstudien als Zulassungsvoraussetzung realitätsfern. In solchen Fällen hat die FDA bisher Flexibilität gezeigt, um die Zulassung lebensrettender Therapien nicht unnötig zu verzögern oder gar zu verhindern.

Literatur

- 1 Prasad V, Makary MA. One Pivotal Trial, the New Default Option for FDA Approval - Ending the Two-Trial Dogma. *New England Journal of Medicine* 2026; 394(8):815–7. doi: 10.1056/NEJMsb2517623.

Bedenklich ist jedoch, dass die FDA eine Ausweitung dieser geänderten Zulassungsvoraussetzungen auf weitere Indikationen und Wirkstoffe ausdrücklich nicht ausschließt. Die hierfür angeführten Begründungen reflektieren deutlich die derzeit in den USA vorherrschende, wissenschaftsskeptisch geprägte gesundheitspolitische Ausrichtung. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass sowohl Prasad als auch Makary erst im Frühjahr 2025 in ihrer Funktion bei der FDA berufen wurden – und damit in die Amtszeit von Gesundheitsminister Robert F. Kennedy Jr. fallen, eine Personalentscheidung, die von politischen Gegnern teilweise deutlich kritisiert wurde (2).

Unverkennbar ist im genannten NEJM-Artikel zunächst eine hersteller- und wirtschaftsfreundliche Motivation der FDA: „Lowering capital costs for drug developers may remove a persistent argument in justification of lofty and rising prices for everyday Americans – the onerous costs of development.“

Doch auch prinzipielle Zweifel an der generellen Notwendigkeit hoher wissenschaftlicher Standards bei der Bewertung von Arzneimitteln klingen an. In der FDA scheint zumindest bei einigen ihrer Vertreter die Auffassung zu herrschen, eine „gute“ Studie sei schließlich besser als zwei „schlechte“ (wie wäre es mit zwei guten?) Studien. Daraus würde sich, aus Sicht der FDA, im Umkehrschluss die Qualität bei der Prüfung verbessern, wenn die Prüfer sich darauf konzentrieren könnten, diese eine Studie auf Herz und Nieren zu prüfen, statt sich mit mehreren Studien beschäftigen zu müssen. „In this setting, overreliance on two trials no longer makes sense.“

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines neuen Wirkstoffes misst die FDA der Plausibilität des therapeutischen Effektes ein hohes Gewicht bei, etwa auf Grundlage des biologischen Wirkmechanismus, der Ergebnisse von präklinischen Modellen, „Real World“-Daten oder der positiven Effekte im Rahmen einer Kasuistik. Natürlich sind das Kriterien, die in eine ganzheitliche Betrachtung einfließen müssen, doch ganz so einfach, wie Prasad und Makary es wörtlich darstellen, ist es dennoch nicht: „When a drug is a game changer, you can see the effect from space.“ Dabei beruft sich die FDA auf die so genannte Bayessche Wahrscheinlichkeitsabschätzung. Der nach dem englischen Mathematiker Thomas Bayes benannte Wahrscheinlichkeitsbegriff interpretiert Wahrscheinlichkeit als Grad persönlicher Überzeugung. Damit steht dieser Ansatz im Gegensatz zu objektivistischen Wahrscheinlichkeitskonzepten wie dem frequentistischen, das Wahrscheinlichkeit als relative Häufigkeit interpretiert. Zu diesem Ansatz hatten sich Prasad und Makary bereits im November 2025 im NEJM geäußert (3).

Trotz der potenziellen Entlastung der pharmazeutischen Unternehmen hinsichtlich der Entwicklung und Markteinführung neuer Wirkstoffe, fällt das Echo auf den aktuellen FDA-Vorstoß auch von Seiten der Industrie nicht uneingeschränkt positiv aus, unter anderem wegen mangelnder Klarheit in den regulatorischen Vorgaben. Auf Biospace, einer Plattform zum Austausch innerhalb der biotechnologischen Industrie, heißt es beispielsweise: „FDA’s One Trial Policy Not a Revolution but a Potentially Risky Evolution“ (4).

Fazit

Die in der FDA sich abzeichnende Abkehr von bisher geltenden Standards für die Zulassung von Arzneimitteln weckt Besorgnis und sollte für europäische Zulassungsbehörden Anlass zu kritischer Begleitung dieser Entwicklung sein.

2 Weiss L. An Anti-Science MAHA Extremist Is Playing a Major Role at the FDA. *The New Republic*; 19.5.2025. Verfügbar unter: <https://newrepublic.com/article/194979/vinay-prasad-fda-trump-vaccines>.

3 Prasad V, Makary MA. FDA’s New Plausible Mechanism Pathway. *New England Journal of Medicine* 2025; 393(23):2365–7. doi: 10.1056/NEJMs2512695.

4 McKenzie H. Revolution but a Potentially Risky Evolution. *BioSpace*; 26.2.2026. verfügbar unter: <https://www.biospace.com/fda/fdas-one-trial-policy-not-a-revolution-but-a-potentially-risky-evolution>.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Günther J. Wiedemann
Oberschwabenklinik, Ravensburg

Zum Beitrag: Therapie des unzureichend kontrollierten Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren: Leitlinien, Optionen, Herausforderungen

(PD Dr. med. Johanna Hammersen, AVP 2026; 53:15–7. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2026-01/015.pdf)

Frau Hammersen stellt sehr schön und übersichtlich die Grundzüge einer Therapie des – leider ja immer häufiger werdenden – Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen dar. Nur an einer Stelle stolperte ich gewissermaßen beim Lesen – sie schrieb unter Bezug auf die Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes (1) von einem HbA_{1c}-Ziel < 6,5 % bei hoher Lebenserwartung und geringen Komorbiditäten.

Eine solche Empfehlung findet sich in der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes aber nicht – der empfohlene Korridor für das HbA_{1c}-Ziel reicht von 6,5–8,5 % – je nach Alter, Komorbidität, Diabetesdauer etc. Meines Wissens existiert auch keine Studie, die einen Vorteil einer medikamentösen HbA_{1c}-Senkung unter 6,5 % nachweist.

Es ist zwar durchaus plausibel, dass je jünger eine Person ist, wenn ihr Diabetes diagnostiziert wird, ihre Prognose durch den Diabetes umso stärker eingeschränkt wird, aber Nutzenbelege für entsprechende Interventionen sind im geschilderten Fall nicht bekannt.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Egidi, G.

Literatur

1 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. AWMF-Register-Nr. nvl-001; Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001>.

Dr. med. Günther Egidi
Facharzt für Allgemeinmedizin, Bremen

Wenn Erwartungen stärker sind als Daten: Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie

Übersetzt aus dem Englischen und redaktionell zusammengefasst (1)

Die Duchenne-Muskeldystrophie ist eine rezessiv X-chromosomal vererbte Erkrankung. Sie tritt daher in aller Regel nur beim männlichen Geschlecht auf. Als die häufigste Form der Muskeldystrophien erkrankt einer von 3500 neugeborenen männlichen Säuglingen daran. Während bei Gesunden das Dystrophin, ein Muskeleiweiß, zur Stabilisierung der Zellmembran von Muskelfasern dient, fehlt das Dystrophin als Folge des Gendefekts bei an Muskeldystrophie erkrankten Patienten. In ca. 13 % der Fälle beruht dieser Gendefekt auf einer sogenannten Non-Sense-Mutation; bei allen Formen der Duchenne-Muskeldystrophie führt das Fehlen des Dystrophins zu einem irreversiblen Untergang von Muskelfasern. Häufige Stürze und Schwierigkeiten beim Laufen sind erste Symptome im Kleinkindalter. Durch das Übergreifen auf Atemwegs- und Herzmuskulatur führt die Erkrankung im frühen Erwachsenenalter zum Tode. Zur medikamentösen Standardtherapie gehören Kortikosteroide, die den Krankheitsverlauf verzögern können, sowie ACE-Hemmer bei Befall der Herzmuskulatur.

Im Jahre 2014 erhielt ein Arzneimittel gegen eine Unterform der Duchenne-Muskeldystrophie (Patienten mit Non-Sense-Mutation) eine bedingte Zulassung der EU-Kommission. Die FDA hatte dagegen eine Zulassung abgelehnt. Das Arzneimittel sollte theoretisch ein Nonsense Codon in der mRNA übergehen und dadurch die vollständige Translation des Dystrophinproteins ermöglichen, sodass wieder funktionsfähiges Dystrophin entstehen kann.

In einem Artikel im BMJ EBM (1) berichtet eine Autorengruppe des Gesundheitsdienstes aus Navarra von dieser ungewöhnlichen regulatorischen Geschichte des Arzneimittels aus spanischer Sicht.

Die zulassungsrelevante Studie zu Ataluren (Studie 007, 2009) wurde doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt. Die an die Studie angeschlossenen Patienten hatten eine Duchenne-Muskeldystrophie mit Non-Sense-Mutation und waren in der Lage 75 m ohne Hilfe in 6 Minuten zu gehen. Der primäre Endpunkt bestand in der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) nach 48 Wochen. An der Studie nahmen 174 Jungen im Alter zwischen 5 und 20 Jahren teil. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen im primären Endpunkt festgestellt werden. Dies galt auch für die Untergruppen mit mehr oder weniger als 350 m Gehdistanz. In einer Post-hoc-Analyse wurden im weiteren Verlauf neue Untergruppen gebildet. Dadurch erschien ein Effekt der Substanz für Patienten mit einer 6-MWD von mehr als 150 m möglich. Dem Komitee für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA reichte das für eine Zulassung nicht aus, sodass eine zweite Bestätigungsstudie gefordert wurde. Das CHMP sprach sich zudem gegen eine bedingte Zulassung des Medikamentes aus, da diese die Durchführung der Bestätigungsstudie behindern könnte. Dennoch wurde die bedingte Zulassung durch die EMA erteilt. Die Bestätigungsstudie (Studie 020) wurde 2015 abgeschlossen. Darin wurden 230 Patienten untersucht. Wiederum konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für das Arzneimittel festgestellt werden.

Zieschang, M.

Paulides, M.

Literatur

1 Erviti J, Saiz LC, Gutiérrez-Valencia M. Ataluren for Duchenne: how politics and social pressure undermined evidence-based decisions. *BMJ Evid Based Med* 2025. doi: 10.1136/bmjebm-2025-113995.

2017 entschied das Gesundheitsministerium von Spanien, dass Ataluren nicht erstattet werden sollte. Aufgrund öffentlichen Drucks (Demonstrationen, Fernsehinterviews, Unterstützung durch Prominente usw.) beschlossen zahlreiche Regionen in Spanien, das Arzneimittel für betroffene Patienten durch den Import aus anderen europäischen Ländern verfügbar zu machen. Die EMA ordnete eine weitere Studie mit längerer Beobachtungsdauer über 72 Wochen und wiederum 6-MWD als primären Endpunkt an (Studie 041)). Fünfzehn Monate nach Beginn der Studie wurde der primäre Endpunkt geändert und durch die „Steigung der Veränderung der 6-MWD“ ersetzt – einen Parameter, dessen klinische Aussagekraft unklar ist. Trotzdem erbrachte auch diese Studie keinen Vorteil für die Anwendung von Ataluren. 2024 begann der erneute Evaluationsprozess für Ataluren bei der EMA, an dessen Ende im März 2025 der Entzug der bedingten Zulassung stand.

Ein Nutzen dieses Arzneimittels für Patienten konnte in Studien nie nachgewiesen werden. Dennoch wurde aufgrund des Orphan-Drug-Status dem Arzneimittel ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Bewertungsverfahren beim G-BA zugebilligt. In einem Dossier (2) des IQWiG wurde die Prävalenz der GKV-Patienten in Deutschland auf 34–42 Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet geschätzt. Ataluren wurde zum 1.4.2016 in Deutschland aus dem Vertrieb genommen. Die Jahrestherapiekosten betragen in Deutschland 169.474,85 € pro Patient. Diese Angaben beruhen auf Angaben des Pharmaherstellers, da der Schiedsspruch zu den Arzneimittelkosten nicht veröffentlicht werden durfte.

Elf Jahre lang war das Arzneimittel Ataluren im Europäischen Markt erhältlich. In Spanien entschieden politische Entscheidungsträger, das Arzneimittel dennoch Patienten zur Verfügung zu stellen, obwohl zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter klinischer Nutzen nachgewiesen werden konnte. Dabei wurden bei den Patienten Hoffnungen geweckt und erhebliche finanzielle Mittel vergeudet, die im Gesundheitswesen an anderer Stelle deutlich sinnvoller hätten eingesetzt werden können.

Der langwierige Verlauf des Zulassungs- und Bewertungsverfahrens bei der EMA weckt erhebliche Zweifel an der Sinnhaftigkeit des „Orphan-Drug-Status“ von Arzneimitteln und insbesondere dem „Orphan-Privileg“ im AMNOG, wodurch bei Orphan Drugs automatisch ein Zusatznutzen, bis zur Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro, angenommen wird (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

2 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 280; Auftrag G14-13; Version 1.0; Stand: 24.2.2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-727/2015-02-24_Ataluren_Bewertung-der-Therapie-kosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf

Dr. med. Michael Zieschang
AlicePark Nierenzentrum, Darmstadt

PD Dr. med. Marios Paulides
Bundesärztekammer, Berlin

Mitglieder der AkdÄ

Die AkdÄ heißt die folgenden neuen außerordentlichen Mitglieder willkommen:

PD Dr. med. Torsten Christ

- Facharzt für Innere Medizin und Pharmakologie und Toxikologie
- Teamleiter Kardiale Zelluläre Elektrophysiologie, Zentrum für Experimentelle Medizin, Institut für Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- **Vita**

PD Dr. hum. biol. Dr. med. Katja de With

- Fachärztin für Innere Medizin und Infektiologie, Apothekerin
- Leiterin des Zentralbereichs Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
- **Vita**

Dr. med. Stefan Fuxius

- Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie | Zusatz-Weiterbildung: Palliativmedizin
- niedergelassen in onkologischer Schwerpunktpraxis Heidelberg
- **Vita**

PD Dr. med. Felix Holzinger, MPH

- Facharzt für Allgemeinmedizin
- Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Allgemeinmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin
- **Vita**

PD Dr. med. habil. Enrico Schalk

- Facharzt für Innere Medizin und Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie
- Oberarzt, Station/Hämatologisches Speziallabor, Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie, Zell- und Strahlentherapie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- **Vita**

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/anzneimitteltherapie/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/anzneimittelsicherheit/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 eine Markenbezeichnung warenzeichenrechtlich geschützt sein kann, 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 2026

