



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 53 – Ausgabe 3

Oktober 2026



© vitanovski / Adobe Stock (beerb.)

WENN DATEN BRÖCKELN, WIRD SICHERHEIT ZUR PFLICHT

In dieser Ausgabe:

- Der Fall Avacopan: Wenn nur Datenmanipulation zur Zulassung führt
- Kalzium und Vitamin D zur Prävention von Frakturen und Stürzen bei Erwachsenen: Was bleibt vom präventiven Nutzen?
- Ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT)
- Vitamin-D-Intoxikation bei Säuglingen: Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) warnt vor Fehlanwendungen hochdosierter Präparate



EDITORIAL	
Vertrauen ist gut – Überprüfung ist Pflicht	130
DAS AKTUELLE THEMA	
Der Fall Avacopan: Wenn nur Datenmanipulation zur Zulassung führt	132
THERAPIE AKTUELL	
Behandlung der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit Risiko für ein schnelles Fortschreiten	136
Ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT)	139
AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS	
Kalzium und Vitamin D zur Prävention von Frakturen und Stürzen bei Erwachsenen: Was bleibt vom präventiven Nutzen?	142
PHARMAKOVIGILANZ	
Colecalciferol (Vitamin D3) und Fluorid als Tabletten: Aspirationsrisiko und Maßnahmen zur sicheren Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern	147
RISIKOINFORMATIONEN	
Neue Arzneimittelrisiken: Informationen der AkdÄ	152
Vitamin-D-Intoxikation bei Säuglingen: BfR warnt vor Fehlanwendungen hochdosierter Präparate	163

Vertrauen ist gut – Überprüfung ist Pflicht

Liebe Leserinnen und Leser,

jede Verordnung beruht auf einem klaren Versprechen: dass die Studiendaten, auf die wir uns als Ärztinnen und Ärzte stützen, das abbilden, was in den Studien tatsächlich geschehen ist. Der Fall Avacopan, den wir in diesem Heft aufarbeiten, zeigt, wie brüchig dieses Versprechen sein kann. Er zeigt auch, warum eine unabhängige Überprüfung von Studiendaten wichtig ist.

Die Zulassung von Avacopan bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis stützte sich auf die ADVOCATE-Studie. Nach der ersten, planmäßigen Analyse der Studie war die Überlegenheit gegenüber Prednison nicht signifikant ($p = 0,1025$). Nach dieser ersten Auswertung wurden neun Patienten erneut beurteilt, bei fünf Patienten im Avacopan-Arm wurde der Remissionsstatus auf positiv geändert. Damit ergab sich ein signifikanter p-Wert von 0,0132. Das Problem daran: Die zweite Auswertung wurde nach Entblindung durchgeführt. Die FDA wertet dies als Verstoß gegen die Regeln der Good Clinical Practice. Das New England Journal of Medicine zog die Originalpublikation auf Antrag der unabhängigen wissenschaftlichen Autoren im Juni 2026 zurück.

Gleichzeitig verdichteten sich die Hinweise auf die Hepatotoxizität von Avacopan. Während der Anwendung in der Routine wurden 76 Fälle arzneimittelinduzierter Leberschädigung identifiziert. Sieben davon hatten ein bioptisch gesichertes Vanishing-Bile-Duct-Syndrom, acht endeten tödlich. Die Europäische Kommission widerrief aufgrund des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im August 2026 die Zulassung des Präparates.

Der Fall lehrt zweierlei. Erstens können in Studien mit wenigen Teilnehmenden schon kleine Veränderungen am Outcome dazu führen, dass ein eigentlich negatives Ergebnis positiv erscheint. Deshalb ist ein vorab definierter statistischer Analyseplan kein bloßer Formalismus, sondern stellt sicher, dass Ergebnisse nicht nachträglich passend gemacht werden. Zweitens kann bereits ein nicht belegter Nutzen ein Sicherheitsproblem sein: Wer ein potenziell hepatotoxisches Arzneimittel ohne therapeutischen Nutzen erhält, trägt ein vermeidbares Risiko. Datenintegrität ist Patientensicherheit.

Aufschlussreich ist der deutsche Verfahrensweg. Als Arzneimittel für ein seltenes Leiden („Orphan Drug“) galt der Zusatznutzen von Avacopan 2022 per Gesetz mit der Zulassung als belegt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten. Eine vollständige Nutzenbewertung folgte nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro. Darin wurde unter anderem geprüft, welcher Auswertungszeitpunkt der ADVOCATE-Studie heranzuziehen ist. Im Dezember 2025 führte dies zum Ergebnis, dass für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlägen. Der G-BA beschloss im März 2026, dass kein Zusatznutzen belegt sei. Das war Monate, bevor die EMA bzw. die Europäische Kommission handelten. Die strenge, unabhängige Prüfung von Studiendaten ist also kein bürokratisches Hindernis für Innovation, sondern ein Schutz für unsere Patientinnen und Patienten. Der Fall ist ein weiteres Argument dafür, die Sonderstellung von Orphan Drugs in der Nutzenbewertung kritisch zu überdenken.

Mühlbauer, B.

Zieschang, M.

Dass biologische Plausibilität allein nicht trägt, zeigt auch unser Beitrag zu Kalzium und Vitamin D. Eine Metaanalyse von 69 randomisierten Studien mit mehr als 153.000 Teilnehmern fand für Vitamin D allein praktisch keinen günstigen Effekt auf Frakturen (RR 1,00). In der Kombination mit Kalzium war der Unterschied zwar statistisch signifikant, die absolute Risikoreduktion lag aber nur bei etwa 1 %. Rund 100 Menschen müssten behandelt werden, um eine Fraktur zu verhindern. Im Jahr 2024 wurden 569,1 Millionen Tagesdosen Colecalciferol zulasten der GKV verordnet. Es lohnt sich daher, die eigene Verordnungspraxis zu hinterfragen.

Wie viel an der richtigen Handhabung hängt, zeigt der Nachdruck aus dem Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ein Säugling starb – nach allen verfügbaren Informationen – nachdem ihm vermutlich eine nicht vollständig zerfallene Colecalciferol-Fluorid-Tablette gegeben worden war. Das BfArM vereinheitlicht nun die Produktinformationen: Künftig ist nur noch Wasser zum Auflösen der Tabletten vorgesehen. Die Prophylaxe bleibt grundsätzlich sinnvoll; entscheidend ist es, die Eltern sorgfältig im Gebrauch anzuleiten.

Der Beitrag zur autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung erinnert daran, dass auch eine mögliche Therapie wie Tolvaptan erst nach präziser Risikoeinschätzung indiziert ist: Sie kommt nur für Patienten mit hohem Progressionsrisiko infrage. Neben der für die Patienten sehr belastenden Trinkmenge von mehreren Litern pro Tag werden darüber hinaus auch noch konsequente monatliche Kontrollen verlangt, da ein Risiko für Leberschäden besteht.

Allen Beiträgen gemeinsam ist die Botschaft: Evidenz muss geprüft, nicht vorausgesetzt werden. Das gilt für Zulassungsbehörden und das IQWiG ebenso wie für uns in der Praxis: beim kritischen Lesen von Studien, beim Hinterfragen vermeintlicher Routineverordnungen und bei der Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen an die AkdÄ.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Pharmakologie und Toxikologie, Bremen

Dr. med. Michael Zieschang
AlicePark Nierenzentrum, Darmstadt

Der Fall Avacopan: Wenn nur Datenmanipulation zur Zulassung führt

Der Komplement-C5a-Rezeptor-Antagonist Avacopan (Tavneos) galt als wichtige Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten der ANCA-assoziierten Vaskulitis. Gemäß der Zulassungsstudie ADVOCATE war Avacopan einer Prednison-Therapie hinsichtlich Remission in Woche 26 nicht unterlegen und nach 52 Wochen sogar überlegen (1). Nachträglich aufgedeckte Datenmanipulationen in der Studie stellen den Nutzen des Medikaments jedoch infrage (2, 3), insbesondere weil gleichzeitig schwere Leberschädigungen einschließlich des Vanishing-Bile-Duct-Syndroms (VBDS) beobachtet wurden (2, 4). Auf Empfehlung der EMA beschloss die Europäische Kommission im August 2026 den Widerruf der Zulassung (5, 6). In den USA hat die FDA ebenfalls den Widerruf der Zulassung vorgeschlagen (2).

Ein vielversprechender Therapieansatz

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV), insbesondere Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher: M. Wegener) und mikroskopische Polyangiitis (MPA), sind schwere systemische Erkrankungen mit potenziell lebensbedrohlichen Organmanifestationen. Die Behandlung basiert traditionell auf einer Kombination aus Glukokortikoiden und einer immunsuppressiven Induktionstherapie, insbesondere mit Rituximab oder Cyclophosphamid (7).

Avacopan hat einen anderen Angriffspunkt. Durch die Blockade des C5a-Rezeptors wird die durch das Komplementsystem vermittelte Aktivierung neutrophiler Granulozyten reduziert. Ein wesentlicher Vorteil des Konzepts besteht in der dadurch ermöglichten Reduktion der Glukokortikoidexposition (1, 7).

Die Erwartungen waren entsprechend hoch. Die europäische Zulassung erfolgte 2022 für Erwachsene mit schwerer, aktiver GPA oder MPA in Kombination mit einer Rituximab- oder Cyclophosphamid-basierten Immunsuppression (5).

ADVOCATE: vermeintlich überzeugende Ergebnisse

Die Zulassung stützte sich maßgeblich auf die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie ADVOCATE. In die Studie wurden 331 Patienten mit AAV eingeschlossen. Sie erhielten entweder Avacopan 30 mg zweimal täglich oder eine ausschleichende Prednison-Therapie; zusätzlich erfolgte eine Standardtherapie mit Cyclophosphamid beziehungsweise Rituximab (1).

Die beiden primären Endpunkte waren die Remission in Woche 26 und die anhaltende Remission in Woche 52. Nach der ursprünglich publizierten Auswertung erreichten 72,3 % der Patienten unter Avacopan und 70,1 % unter Prednison eine Remission in Woche 26. Für die anhaltende Remission nach 52 Wochen lagen die entsprechenden Werte bei 65,7 % beziehungsweise 54,9 %. Damit wurde für Woche 26 die Nichtunterlegenheit und für Woche 52 eine Überlegenheit von Avacopan gegenüber Prednison berichtet (1).

Diese Ergebnisse machten Avacopan zu einem vielversprechenden Therapieansatz. Insbesondere die Möglichkeit, die kumulative Glukokortikoidbelastung zu reduzieren, war klinisch attraktiv (1, 8). In der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden“ von 2024 erhielt Avacopan eine „Kann“-Empfehlung, wenn auch mit zurückhaltendem Empfehlungsgrad 0 und Evidenzgrad 2 (9).

Zieschang, M.

Mühlbauer B.

Literatur

- 1 Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(7):599–609. doi: 10.1056/NEJMoA2023386.
- 2 U.S. Food and Drug Administration. Letter: Docket No. FDA-2026-N-1321. Proposal to withdraw marketing approval; notice of opportunity for a hearing – TAVNEOS (avacopan), NDA 214487. 27.4.2026. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/192160/download>.
- 3 Rubin EJ. Retraction: Jayne DRW et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis, *N Engl J Med* 2021;384:599-609. *New England Journal of Medicine* 2026. doi: 10.1056/NEJMe2608684.
- 4 U.S. Food and Drug Administration. CDER proposes to withdraw approval of TAVNEOS. 27.4.2026. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-alerts-and-statements/cder-proposes-withdraw-approval-tavneos>.
- 5 European Medicines Agency. EMA recommends revoking marketing authorisation for Tavneos (avacopan). 26.6.2026. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-marketing-authorisation-tavneos>.
- 6 Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.8.2026 zum Widerruf der mit dem Beschluss [C] [KJC(2022) 268 final erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Tavneos – Avacopan“ gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Commission Implementing Decision No. 5725. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260804170469/dec_170469_de.pdf.
- 7 Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(8):1366–83. doi: 10.1002/art.41773.
- 8 Patel NJ, Jayne DRW, Merkel PA, Bekker P, Zhang Y, Yue H et al. Glucocorticoid Toxicity Index scores by domain in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with avacopan versus standard prednisone taper: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol* 2023; 5(3):e130-e138. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00030-9.

Der entscheidende Bruch: Was geschah mit den Studiendaten?

Zweifel an der Datenintegrität der ADVOCATE-Studie führten zu einer grundlegenden Neubewertung des Wirksamkeitsnachweises (2, 3).

Nach der ersten Analyse war der primäre Endpunkt hinsichtlich einer Überlegenheit von Avacopan nicht statistisch signifikant: Mit Datenschnitt vom 5. November 2019 ergab sich ein zweiseitiger p-Wert von 0,1025. Erst die nach Neubeurteilung einzelner Patienten durchgeführte erneute statistische Analyse ergab einen p-Wert von 0,0132 (2).

Nach den von der FDA ausgewerteten Unterlagen waren neun Patienten für eine erneute Beurteilung ausgewählt worden. Bei fünf Patienten im Avacopan-Arm wurde der Remissionsstatus geändert. Problematisch war daran, dass die erneute Beurteilung nach Entblindung erfolgte, was die FDA als Verstoß gegen die verbindlichen Regeln der GCP (good clinical practice) wertete (2).

Warum der zweite p-Wert nicht einfach als neue Evidenz gelten kann

Ein häufiger Fehlschluss wäre, die Situation so zu betrachten, als lägen lediglich zwei unterschiedliche statistische Analysen vor und man müsse nun entscheiden, welche die Wahrheit besser abbildet. Das Problem liegt tiefer. Der statistische Analyseplan legt zu Beginn fest, wie und wann der primäre Endpunkt analysiert wird. Damit soll verhindert werden, dass nach Kenntnis der Ergebnisse Entscheidungen getroffen werden, die das Ergebnis beeinflussen können (2).

Die FDA konstatiert, dass die erste Analyse nach dem ersten Datenschnitt die gültige Auswertung sei. Eine erneute Outcome-Readjudikation und Analyse seien ungültig. Damit könnten die nachträglichen Analyseergebnisse nicht als Nachweis einer Überlegenheit herangezogen werden (2).

Eindrucksvoll ist das Ausmaß der Veränderung des p-Wertes von 0,1025 auf 0,0132 (2). Es verdeutlicht, wie bei kleineren Studienpopulationen selbst Manipulation bei wenigen Patienten einen großen Effekt auf das statistische Ergebnis haben können.

Das andere Problem: schwere Leberschädigungen

Parallel zur Neubewertung der Wirksamkeit haben sich die Sicherheitsbedenken verstärkt. Hepatotoxizität war bereits bei der Zulassung ein bekanntes Risiko. Nach der Markteinführung wurden unerwartet viele Fälle arzneimittelinduzierter Leberschädigungen (drug-induced liver injury, DILI) gemeldet (2, 4). In der FDA-Auswertung wurden 76 Fälle von DILI identifiziert, die als möglicherweise oder wahrscheinlich mit Avacopan assoziiert eingestuft wurden. Sieben dieser Fälle wiesen ein bioptisch bestätigtes Vanishing-Bile-Duct-Syndrom (VBDS) auf. Insgesamt hatten 74 der Fälle einen schweren Ausgang; darunter waren acht Todesfälle (2). Das VBDS ist eine seltene, potenziell irreversible Erkrankung, bei der intrahepatische Gallengänge verloren gehen. Das Auftreten solcher Fälle stellt deshalb ein erhebliches Risikosignal dar (2, 4).

Damit entsteht eine klassische regulatorische Konstellation. Ein erhebliches Nebenwirkungsrisiko kann bei einem Arzneimittel vertretbar sein, wenn ihm ein überzeugender therapeutischer Nutzen gegenübersteht. Wenn aber der zentrale Wirksamkeitsnachweis nicht mehr belastbar ist, verändert sich die Nutzen-Risiko-Bilanz grundlegend (2, 5).

9 Holle JU, Kubacki T, Aries P, Hellmich B, Kernder A, Kneitz C et al. Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. AWMF-Register Nr. 060-012; Version 1.1; 12.8. 2024. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>.

Ein seltener Schritt: Die Originalpublikation wurde zurückgezogen

Die wissenschaftliche Aufarbeitung des Falls hat inzwischen auch die Literatur erreicht. Die ursprüngliche ADVOCATE-Publikation von Jayne et al. im New England Journal of Medicine aus dem Jahr 2021 wurde am 29. Juni 2026 offiziell zurückgezogen (3). Dies ist die höchstmögliche wissenschaftliche Korrekturmaßnahme. Die beiden akademischen Autoren, die die Rücknahme beantragten, erklärten, dass sie von einer zweiten Endpunktbewertung nichts gewusst hätten (3). Damit stellt es keine gewöhnliche Korrektur eines unbeabsichtigten Dokumentationsfehlers dar. Entscheidend ist die zeitliche Abfolge: Ein zunächst nicht signifikantes Ergebnis wurde nachträglich durch Änderungen an den zugrunde liegenden Daten in ein signifikantes Ergebnis verwandelt (2, 3).

Auch für die medizinische Literatur ist dies relevant, weil Ergebnisse aus ADVOCATE in zahlreiche nachfolgende Publikationen und Bewertungen eingeflossen sind (8, 10).

10 Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney International Reports* 2023; 8(4): 860–70. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039.

Was bedeutet das für die klinische Praxis und die Forschung?

Die regulatorischen Konsequenzen sind unmittelbar. Die EMA empfahl, keine neuen Patienten mit Tavneos zu beginnen und bei bereits behandelten Patienten eine Umstellung auf eine geeignete alternative Therapie zu erwägen (5). Nach dem Widerruf der EU-Zulassung ist Avacopan in der Europäischen Union nicht mehr verfügbar (6). Gleiches ist in den USA zu erwarten.

Die therapeutische Strategie der Komplementblockade bei AAV ist allerdings nicht grundsätzlich widerlegt. Bei AAV bleibt die Suche nach steroidsparenden Strategien medizinisch relevant, da die langfristige Glukokortikoidtoxizität ein erhebliches klinisches Problem ist. Der Bedarf an wirksamen, besser verträglichen Therapieoptionen besteht deshalb unverändert (7, 8).

Good Clinical Practice (GCP) = Datenintegrität = Patientensicherheit

Der Fall Avacopan macht die enge Verbindung zwischen wissenschaftlicher Integrität und Patientensicherheit sichtbar. In der Arzneimittelentwicklung wird Sicherheit häufig primär mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen gleichgesetzt. Das greift zu kurz. Auch ein nicht ausreichend belegter Nutzen ist ein Sicherheitsproblem. Ein Patient, der ein potenziell hepatotoxisches Arzneimittel erhält, ohne dass dessen therapeutischer Vorteil zuverlässig nachgewiesen ist, ist einem vermeidbaren Risiko ausgesetzt.

Dies unterstreicht eindrucksvoll den praktischen Sinn von GCP. Diese Regeln sind keine akademische Bürokratie. Sie sollen verhindern, dass die Studienergebnisse verfälscht oder falsch interpretiert werden (2). In Zeiten zunehmender Komplexität klinischer Studien, immer größerer Datenmengen und immer ausgefeilterer statistischer Verfahren gewinnt die Transparenz des gesamten Prozesses an Bedeutung.

Fazit

Avacopan war ein plausibler und klinisch hoch interessanter Therapieansatz für eine Erkrankung mit erheblichem Bedarf an steroidsparenden Behandlungsstrategien. Die nachträglich bekannt gewordenen Datenmanipulationen veränderten jedoch die primär positive Bewertung fundamental. Der Widerruf der Zulassung ist ein wichtiges Signal für die klinische Forschung: Datenintegrität als Teil von GCP ist keine bürokratische Regularie, sondern ein Garant für den Patientennutzen.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Michael Zieschang
Alicepark Nierenzentrum, Darmstadt

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Pharmakologie und Toxikologie, Bremen

Behandlung der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit Risiko für ein schnelles Fortschreiten

Epidemiologie, genetische Subtypen und prognostische Risikostratifikation der ADPKD

In Deutschland sind ca. 80.000 Patienten von einer autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) betroffen. Nach genetischer Testung werden die Patienten in PKD1 (85 %) und PKD2 (15 %) unterteilt. PKD1-Mutationen mit verkürztem Genprodukt sind mit einer deutlich ungünstigeren Prognose assoziiert. Im Durchschnitt werden die Patienten im Alter von 55 Jahren (PKD1) oder 74 Jahren (PKD2) dialysepflichtig.

Für die Einschätzung eines hohen Progressionsrisikos wird die MAYO-Imaging Classification (MIC) eingesetzt. Diese setzt eine standardisierte Befundung im MRT oder CT mit Bestimmung des höhenadjustierten totalen Nierenvolumens (TKV) voraus. Die Klassifikation unterscheidet primär zwischen der typischen, diffus-bilateralen Zystennierenform (Klasse 1) und atypischen Formen (Klasse 2, z. B. unilateral oder asymmetrisch durch einzelne dominante Großzysten). Nur für Klasse 1 wird die TKV-basierte Volumen- und Progressionsberechnung herangezogen. Während MIC 1D und E ein hohes Progressionsrisiko voraussagen, wird mit der Klassifikation 1C ein intermediäres sowie mit 1A und B ein niedriges Risiko des Fortschreitens der Nierenerkrankung angegeben (1).

Ein weiterer prognostischer Parameter ist der Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease (PROPKD) Score. Dieser kann ebenfalls helfen, die Prognose einzuschätzen, indem er genetische und klinische Variablen wie folgt kombiniert: PKD2 = 0; PKD1 nicht verkürzt = 1, PKD1 verkürzt = 4; weiblich = 0, männlich = 1; Beginn eines Hochdrucks < 35 Jahre: nein = 0, ja = 2; Beginn urologischer Symptome < 35 Jahre: nein = 0, ja = 2. Ein Score > 6 spricht für ein hohes Progressionsrisiko.

Gemäß KDIGO 2025 wird eine PKD1-Mutation, insbesondere eine verkürzte Variante, als starker Risikofaktor für eine raschere Krankheitsprogression bewertet. Sie definiert jedoch nicht allein ein hohes Progressionsrisiko, sondern wird im Kontext weiterer klinischer Parameter (MIC-Klasse, eGFR-Verlauf, frühe Hypertonie, frühe urologische Symptome) interpretiert (2).

Auch eGFR-Verläufe können zur Risikoeinschätzung beitragen, sind jedoch insbesondere in frühen Krankheitsstadien oft wenig zuverlässig. Zusätzlich gilt eine Nierenlänge > 16,5 cm im Ultraschall bei Patienten im Alter zwischen 15–46 Jahren als weiterer Hinweis auf ein hohes Progressionsrisiko. Ein hohes Progressionsrisiko ist definiert als ein eGFR-Verlust von mehr als 3 ml/min/1,73 m² pro Jahr.

Standardtherapie

Die Standardtherapie umfasst ein Blutdrucktherapieziel < 110/75 mmHg zwischen 18–49 Jahre und < 120 mmHg systolisch bei Patienten > 50 Jahre.

Zudem sollte auf Nikotin verzichtet, eine salzarme Ernährung < 5 g/Tag, sowie eine Eiweißzufuhr von 0,8–1 g/kg KG pro Tag angestrebt werden. Ketogene Diäten werden derzeit diskutiert; Langzeitdaten, insbesondere über mögliche Schäden durch diese Diät, fehlen jedoch (2, 3).

Zieschang, M.

Czogalla, J.

Sohns, F.

Literatur

1 Bais T, Geertsema P, Knol MGE, van Gastel MDA, Haas RJ de, Meijer E et al. Validation of the Mayo Imaging Classification System for Predicting Kidney Outcomes in ADPKD. Clin J Am Soc Nephrol 2024; 19(5):591–601. doi: 10.2215/CJN.0000000000000427.

2 KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Kidney Int 2025; 107(2S):S1–S239. doi: 10.1016/j.kint.2024.07.009.

3 Dahl NK, August P, Besse W, Chebib FT, Chonchol M, Cowley BD et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Am J Kidney Dis 2026; 87(4):447–507. doi: 10.1053/j.ajkd.2025.11.006.

Tolvaptan-Therapie

Für Patienten mit raschem Progressionsrisiko wird die Gabe von Tolvaptan empfohlen. Dadurch wird der eGFR-Verlust um ca. 1–1,27 ml/min/1,73 m² pro Jahr reduziert. Dabei ist der Effekt der Tolvaptan-Therapie im Stadium 3a der Niereninsuffizienz am größten. Die FDA geht von einer Verzögerung des Eintritts der Dialysepflicht für die MIC 1C bis E von etwa vier Jahren aus. Bei einer eGFR < 30 ml/min ist ein Effekt, wenn überhaupt, nur noch gering. Eine weitere Indikation wäre ein PROPKD-Score > 6.

Tolvaptan wird nach folgendem Schema dosiert:

45 mg – 15 mg – 0 mg, Steigerung nach vier Wochen auf 60 mg – 30 mg – 0 mg, nach weiteren vier Wochen auf 90 mg – 30 mg – 0 mg.

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Tolvaptan sind eine Polyurie von 4–8 Liter, in der Praxis für junge, berufstätige Patienten nur schwer zu realisieren, eine Hepatotoxizität (5,6 % Transaminasenanstieg auf das Dreifache oder mehr) und Gicht (Hemmung der Harnsäuresekretion). Daher sollten Leberwertkontrollen in den ersten 18 Monaten monatlich, dann vierteljährlich erfolgen. Zudem sollte eine Kontrolle der Elektrolyte, insbesondere des Natriums, und der Serum-Osmolalität vorgenommen werden. Die Urin-Osmolalität kann als Therapie-Erfolgskontrolle verwendet werden (4).

Ein Therapiebeginn ab 56 Jahren wird nicht empfohlen, da kein Nutzen nachgewiesen werden konnte.

Weitere Therapieoptionen

SGLT-2-Inhibitoren werden gegenwärtig noch in größeren Studien untersucht, da sie theoretisch auch das Zystenwachstum fördern könnten. Erste kontrollierte Daten, wie etwa eine offene, randomisierte Crossover-Studie zu Dapagliflozin bei mit Tolvaptan behandelten ADPKD-Patienten, zeigen metabolische Effekte, jedoch keine gesicherten Vorteile hinsichtlich des Krankheitsprogresses (5). Die KDIGO-Leitlinie 2025 empfiehlt daher eine Anwendung ausschließlich im Rahmen klinischer Studien (2).

Schmerzmanagement und Behandlung von Zystenniereninfektionen

Chronische Schmerzen stellen bei ADPKD eine häufige und therapeutisch anspruchsvolle Komplikation dar. Die Ursachen umfassen Zystendruck, Organomegalie, muskuläre Dysbalancen und neuropathische Komponenten. Ein multimodaler Ansatz mit Analgetika, physikalischer Therapie, Vermeidung von Opioiden und ggf. interventionellen Verfahren (z. B. Zystenpunktion) wird empfohlen (6).

Zystenniereninfektionen sind klinisch bedeutsam und oft schwer von Blutungen oder Rupturen abzugrenzen. Die Diagnostik stützt sich auf Klinik, CRP-Anstieg, Bildgebung und ggf. FDG-PET (Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie). Therapeutisch sind lipophile Antibiotika wie Fluorchinolone oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol Mittel der Wahl, da sie Zysten besser penetrieren (2, 3).

Therapieentscheidungen im Kontext individueller Risikoprofile

Die Wahl der Therapie hängt wesentlich von genetischen Faktoren (PKD1 vs. PKD2, truncating vs. non-truncating), Bildgebung (MIC-Klassen), PROPKD-Score, eGFR-Verlauf und

4 Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Higashihara E, Perrone RD, Torres VE, Blais JD, Zhou W, Ouyang J, Czerwiec FS. Urine Osmolality, Response to Tolvaptan, and Outcome in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May;28(5):1592-1602. doi: 10.1681/ASN.2016040448.

5 Uchiyama K, Kamano D, Nagasaka T, Hama EY, Shirai R, Sumura R et al. Open-Label, Randomized, Controlled, Crossover Trial on the Effect of Dapagliflozin in Patients With ADPKD Receiving Tolvaptan. *Kidney Int Rep* 2025; 10(4):1063–75. doi: 10.1016/j.ekir.2025.01.023.

6 Gordon CE, Garimella PS, Perrone RD, Miskulin DC. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2025. *Am J Kidney Dis* 2025; 86(4):525–42. doi: 10.1053/j.ajkd.2025.05.010.

klinischen Begleitfaktoren ab. Ein hohes Progressionsrisiko (MIC 1C–E, PROPKD > 6, eGFR-Verlust > 3 ml/min/1,73 m² pro Jahr) spricht für eine frühzeitige Einleitung einer Tolvaptan-Therapie.

Besondere klinische Situationen

In der Schwangerschaft ist Tolvaptan kontraindiziert (2, 3). Die Therapie sollte bereits präkonzeptionell pausiert werden. Die Betreuung der Schwangeren erfolgt interdisziplinär, da ADPKD mit einem erhöhten Risiko für hypertensive Schwangerschaftskomplikationen einhergeht.

Somatostatin wird nicht zur Behandlung der renalen Zysten eingesetzt, kann jedoch bei ausgeprägter polyzystischer Lebererkrankung das Leberzystenwachstum moderat reduzieren. Die Evidenz ist begrenzt, und die Therapie bleibt spezialisierten Zentren vorbehalten (2, 3).

Fazit

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine der häufigsten hereditären Nierenerkrankungen und erfordert eine präzise Risikostratifikation, um Progression und Therapiebedarf adäquat einschätzen zu können. Bildgebende Verfahren wie MIC (Mayo Imaging Classification), genetische Parameter (PKD1/PKD2, truncating variants) und klinische Scores (PROPKD) ermöglichen eine zuverlässige Prognoseabschätzung. Die Standardtherapie umfasst eine strikte Blutdruckkontrolle, Lebensstilmodifikation und die frühzeitige Identifikation von Hochrisikopatienten. Tolvaptan stellt die einzige krankheitsmodifizierende Therapie dar und kann den Funktionsverlust der Niere bei Patientinnen und Patienten mit hohem Progressionsrisiko signifikant verlangsamen. Die begleitende Polyurie/-dipsie und die initial häufigen notwendigen laborchemischen Kontrollen schränken den Einsatz erheblich ein. Weitere pharmakologische Optionen wie SGLT-2-Inhibitoren befinden sich in klinischer Prüfung, während Somatostatin-Analoga zur Behandlung polyzystischer Leberveränderungen eingesetzt werden könnten. Ein entsprechendes Schmerzmanagement und die Behandlung von Zystenniereninfektionen bleiben zentrale Herausforderungen im klinischen Alltag. Insgesamt zeigt sich, dass eine individualisierte, risikoadaptierte Therapie essenziell ist, um den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Michael Zieschang
Alicepark Nierenzentrum, Darmstadt

PD Dr. med. Jan Czogalla
Universitätsklinikum Hamburg UKE,
III. medizinische Klinik und Poliklinik – Nephrologie, Hamburg
Alicepark Nierenzentrum, Darmstadt

Friederike Sohns
Bundesärztekammer, Berlin

Ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT)

Was ist APAT?

Mit ambulanter parenteraler Antibiotikatherapie (= APAT) wird die intravenöse Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen an Patienten in ambulanter ärztlicher oder häuslicher Umgebung, nicht aber in einer stationären Einrichtung bezeichnet. Die Verbreitung von APAT soll in angelsächsischen Ländern (dort OPAT genannt) seit Jahren stetig zunehmen, auch wenn sorgfältige Analysen ein deutlich gemäßigteres Bild ergeben (1).

Innerhalb Kontinentaleuropas ist die Verbreitung sehr heterogen. In Ländern mit etablierten Hospital-at-Home-Strukturen – Frankreich, Spanien, Italien – sowie in den Niederlanden gehört APAT zur Regelversorgung. Deutschland bildet hier das Schlusslicht und wird im internationalen Vergleich noch dem Pilotstadium zugeordnet (2). In Deutschland ist die intravenöse Antibiose immer noch eine klassische Domäne der stationären Behandlung und damit die APAT die Ausnahme. Ambulante Infusionsstrategien sind auch verfügbar in der Tumor- und der Schmerzbehandlung sowie bei Volumen- und Ernährungstherapien. An dieser Stelle sei nur die antiinfektive Therapie adressiert.

Das grundsätzliche Prinzip

Die intravenöse Gabe der antimikrobiellen Substanzen erfolgt über Gefäßkatheter. Dabei werden hauptsächlich zwei Typen unterschieden. PICC-Katheter (Peripherally Inserted Central Catheter) sind zentralvenöse Zugänge, die über eine periphere Vene am Oberarm eingeführt werden. Die Katheterspitze liegt dabei in der Vena cava superior. PICC werden vor allem in der mittel- bis längerfristigen Therapie (ein bis sechs Monate) eingesetzt. Midline-Katheter werden ebenfalls am Oberarm intravenös eingeführt, haben jedoch eine Länge von höchstens 25 cm, womit die Katheterspitze in einer peripheren Vene vor der Axilla liegt. Sie werden bei Patienten eingesetzt, die eine kürzere Infusionsbehandlung von ein bis sechs Wochen benötigen. PICC sind Alternativen zu Port-Systemen oder ZVK, Midline-Katheter sind Alternativen zu Venenverweilkanülen.

Die Förderkraft für die zu infundierenden Lösungen wird nicht durch Schwerkraft oder elektromechanische Perfusionspumpen erzeugt, sondern durch elastomerische Systeme. Dabei wird die zu infundierende Flüssigkeit in elastische Ballons gefüllt und an den Katheter angeschlossen. Der entstandene Druck leistet die Pumparbeit, durch Flussbegrenzer wird die Infusionsgeschwindigkeit eingestellt. Umgebungsfaktoren, insbesondere Raumtemperatur, beeinflussen die Genauigkeit von Elastomerpumpen, was aber bei Antibiotikaverabreichung von nachrangiger Bedeutung sein sollte.

Die praktische Durchführung

Natürlich erfordert die patientenindividuelle APAT-Versorgung eine im Vergleich zum herkömmlichen Standard der stationären oder ambulanten Behandlung in Klinikambulanzen oder Arztpraxen ganz neue pharmazeutische bzw. medizintechnische Logistik sowie einen erheblichen Betreuungsaufwand. Hierum hat sich in den letzten Jahren ein ganzes Netzwerk kleinerer und größerer Unternehmen aufgebaut, die sich als Homecare-Dienstleister bezeichnen.

Mühlbauer, B.

Papathanasiou, N.

Literatur

- 1 Larnard J, Swords K, Taupin D, Padival S. From sea to shining IV: the current state of OPAT in the United States. *Ther Adv Infect Dis* 2023; 10:20499361231181486. doi: 10.1177/20499361231181486.
- 2 Reidy P, Breslin T, Muldoon E. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) across the world: a comparative analysis — what lessons can we learn? *JAC Antimicrob Resist* 2024; 6(4): dlae111. doi: 10.1093/jacamr/dlae111.

Das Konzept ist, dass deren Patientenbetreuer bereits vor der Entlassung aus der stationären Behandlung Erstgespräche mit den Patienten durchführen und den Therapieplan der behandelnden Ärzte entgegennehmen. Danach schulen sie die Patienten oder Betreuer im Umgang mit den Systemen, organisieren und begleiten die häusliche Therapie und führen regelmäßige Verbandswechsel der Katheter durch.

Für und Wider sowie Gründe für die zögerliche Verbreitung

Der Vorteil für die Patienten ist unübersehbar. Die Möglichkeit der Verabreichung in der häuslichen Umgebung erspart bei mehrwöchiger oder gar mehrmonatiger parenteraler Antibiotikabehandlung zahllose Gänge in das ambulante Zentrum, ein unschätzbarer Komfortgewinn. Woran liegt es also, dass APAT bisher so wenig repräsentiert ist?

Das Anwendungspotenzial von APAT in Deutschland, ihre Machbarkeit sowie mögliche Hindernisse in der Umsetzung wurden ab 2019 in einer vom Innovationsfond des G-BA finanzierten Beobachtungsstudie im Großraum Köln untersucht (3). Bei 77 Patienten wurde im Durchschnitt 15 Tage APAT durchgeführt. Es wurden 1782 stationäre Krankenhaustage eingespart. Es kam zu wenig Ausfällen geplanter Infusionen, die Katheter-Komplikationsrate war vernachlässigbar. Dies wird bestätigt durch ein aktuelles Review zu ambulanter Antibiose bei bakterieller Endokarditis (4).

In einer begleitenden Sekundärdatenanalyse im Rahmen der K-APAT-Studie unter Berücksichtigung von 26 Antibiotika-Indikationen wurde konstatiert, dass bei 206 von 100.000 Patientenfällen jährlich eine APAT eine sinnvolle Alternative sein könnte. Eine begleitende Umfrage bei 399 niedergelassenen Ärzten zu APAT in der hausärztlichen Versorgung ergab, dass nur 16 % Kenntnisse zu APAT und weniger als 6 % praktische Erfahrungen in ihrer Anwendung hatten. Über 95 % gaben an, dass ein erhöhter allgemeiner Aufwand für die Praxen zu befürchten sei. Kritisiert wurden unklare Implementierungsbedingungen (Organisation, Verantwortlichkeitsverteilung, Kostenübernahmen etc.). Trotzdem kommentierte der Innovationsausschuss, dass eine Weiterentwicklung der APAT sowohl die Zufriedenheit von Patientinnen und Patienten erhöhen als auch eine für Kliniken entlastende Leistung darstellen könne (3).

Es scheint also ganz klar an organisatorisch-administrativen Hürden zu liegen, dass APAT nicht in der Routine des deutschen Versorgungssystems ankommt, insbesondere vor dem Hintergrund der altbekannten Schnittstellenproblematik zwischen stationärer und ambulant-niedergelassener Versorgung.

Neben den strukturellen Hürden ist das Indikationsspektrum zu betrachten. In Deutschland war und ist die APAT primär in der Domäne der zystischen Fibrose angesiedelt; dort ist sie seit Jahren etabliert und wird in der einschlägigen Leitlinie empfohlen. Für andere Patientengruppen wurde sie dagegen kaum systematisch in Betracht gezogen.

Hinzu kommt, dass sich das Feld der Indikationen, die eine langdauernde intravenöse Antibiotikatherapie erfordern, von zwei Seiten verkleinert. Zum einen geht der Trend in der Infektiologie zu einer frühzeitigen Oralisierung, und zwar auch bei Krankheitsbildern, bei denen dies lange nicht diskutabel erschien: So sieht die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie bei der linksseitigen infektiösen Endokarditis inzwischen vor, bei bestimmten Erregern und unter definierten Voraussetzungen eine orale Weiterbehandlung zu erwägen (5). Zum anderen stehen Substanzen mit sehr langer Halbwertszeit zur Ver-

3 Schmidt-Hellerau K, Baade N, Günther M, Scholten N, Lindemann CH, Leisse C et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany: insights and clinical outcomes from the K-APAT cohort study. *Infection* 2024; 52: 1407–14. doi: 10.1007/s15010-024-02199-9.

4 Ashraf H, Nadeem ZA, Rehman KA, Akhtar S, Ashfaq H, Khan MS et al. Safety and Efficacy of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) in Patients With Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol* 2025; 48(5):e70147. doi: 10.1002/clc.70147.

5 Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J* 2023; 44(39):3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.

fügung, die eine kontinuierliche häusliche Infusionsversorgung entbehrlich machen können, etwa Dalbavancin bei tiefsitzenden Infektionen durch grampositive Erreger einschließlich der Spondylodiszitis oder Rezafungin bei Candida-Infektionen mit längerem Therapiebedarf. Für die APAT bleiben damit vor allem Infektionen ohne Oralisierungsoption bei gleichzeitig langer Therapiedauer.

Allerdings ist auch der reine Kostenaspekt von APAT zu berücksichtigen. Für PICC- und Midline-Katheter sowie für Elastomer-Devices werden Preise von hunderten von Euro aufgerufen. Hinzu kommt die qualitätsgesicherte pharmazeutische Bereitstellung, die Verteilungslogistik sowie die Betreuung des Patienten vor Ort durch die Homecare-Dienstleister. Vermutlich müssen zunächst diese Kosten auf ihre Rechtfertigung geprüft werden. Danach müssen sich stationäre und ambulante Leistungserbringer mit den Kostenträgern auf ausgewogene Erstattungsmodelle einigen, bevor dieses grundsätzlich patientenfreundliche therapeutische Prinzip in der Versorgung ankommen kann.

Fazit

APAT ist ein sicheres und patientenfreundliches Verfahren, das in anderen europäischen Ländern längst zur Regelversorgung gehört, in Deutschland jedoch vor allem an organisatorischen und finanziellen Hürden scheitert. Studien zeigen, dass die ambulante i.v. Therapie medizinisch gut durchführbar ist, Komplikationen selten sind und erhebliche stationäre Behandlungstage eingespart werden können. Das Einsatzspektrum bleibt jedoch auf Infektionen mit langer Therapiedauer ohne Oralisierungsoption begrenzt. Damit APAT in der Routineversorgung ankommt, braucht es klare Verantwortlichkeiten, verlässliche Homecare-Strukturen und tragfähige Erstattungsmodelle.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Pharmakologie und Toxikologie, Bremen

Nikolaos Papathanasiou
Institut für Allgemeine Hygiene, Krankenhaushygiene und Umwelthygiene
Klinikum Bremen Mitte, Bremen

Kalzium und Vitamin D zur Prävention von Frakturen und Stürzen bei Erwachsenen:

Was bleibt vom präventiven Nutzen?

Kalzium und Vitamin D werden seit Langem als pathophysiologisch plausible Maßnahmen zur Prävention von Frakturen und Stürzen im höheren Lebensalter beschrieben. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 69 randomisierten Studien mit mehr als 153.000 Teilnehmern stellt diese Annahme jedoch infrage. Für Vitamin D oder Kalzium allein ließ sich kein klinisch relevanter Nutzen nachweisen. Auch die Kombination beider Substanzen reduzierte Frakturen und Stürze allenfalls geringfügig. Besonders für Hochrisikopatienten bleibt die Evidenz lückenhaft (1, 2).

Stürze und Frakturen: ein relevantes Problem im Alter

Stürze gehören zu den häufigsten gesundheitlichen Problemen älterer Menschen. Etwa ein Drittel der über 65-jährigen stürzt mindestens einmal pro Jahr; bei Bewohnern von Pflegeeinrichtungen liegt der Anteil noch höher. Ein Teil dieser Stürze führt zu Frakturen, die mit Schmerzen, Mobilitätseinschränkungen, Verlust der Selbstständigkeit, einer verminderten Lebensqualität sowie einem erhöhten Bedarf an Krankenhaus- und Langzeitpflege verbunden sein können (3, 4).

Kalzium und Vitamin D spielen eine zentrale Rolle für Knochenstoffwechsel und Muskelfunktion. Beobachtungsstudien hatten wiederholt Zusammenhänge zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln beziehungsweise einer geringen Kalziumzufuhr und einer niedrigeren Knochendichte, Muskelschwäche, Stürzen und Frakturen gezeigt. Daraus entstand die plausible Annahme, dass eine Supplementierung mit Vitamin D, Kalzium oder beiden Substanzen Frakturen und Stürze verhindern könnte (1, 2, 5).

Ein solcher Zusammenhang aus Beobachtungsstudien beweist allerdings keine kausale Wirkung einer Supplementierung. Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel kann beispielsweise Ausdruck einer geringeren körperlichen Aktivität oder anderer Erkrankungen sein, die gleichzeitig das Sturz- und Frakturrisiko erhöhen. Für die Beurteilung des tatsächlichen präventiven Nutzens sind deshalb randomisierte kontrollierte Studien entscheidend (1).

Große Evidenzbasis durch aktuelle Metaanalyse

Massé et al. haben deshalb die verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien systematisch ausgewertet. Eingeschlossen wurden Erwachsene ab 18 Jahren, die Kalzium, Vitamin D oder eine Kombination beider Substanzen erhielten und mit Placebo oder keiner Behandlung verglichen wurden. Studien zu spezifischen Osteoporosemedikamenten, Langzeittherapie mit Kortikosteroiden und aktiven Vitamin-D-Analoga wurden ausgeschlossen (1).

Die Literaturrecherche wurde bis zum 19. Februar 2025 durchgeführt und umfasste unter anderem MEDLINE, Embase und CENTRAL. Zusätzlich wurden Studienregister, Kongressbeiträge und Literaturverzeichnisse bereits vorhandener Übersichtsarbeiten berücksichtigt. Insgesamt gingen 69 randomisierte Studien mit 153.902 Teilnehmern in die Analyse ein (1).

Zieschang, M.

Literatur

- 1 Massé O, Mercurio CM, Dupuis S, Al Sahwi M, Arruda A, Dallaire G et al. Calcium, vitamin D, or combined supplementation to prevent fractures and falls: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2026; 393:e088050. doi: 10.1136/bmj-2025-088050.
- 2 Pillay J, Reynolds DL, Thériault G. Calcium, vitamin D, or combined supplementation to prevent fractures and falls. *BMJ* 2026; 393:s913. doi: 10.1136/bmj.s913.
- 3 Pillay J, Gaudet LA, Saba S, Vandermeer B, Ashiq AR, Wingert A et al. Falls prevention interventions for community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of benefits, harms, and patient values and preferences. *Syst Rev* 2024; 13(1):289. doi: 10.1186/s13643-024-02681-3.
- 4 Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin FC, Petrovic M, Tan MP, Ryg J et al. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age Ageing* 2022; 51(9). doi: 10.1093/ageing/afac205.
- 5 Reid IR. Calcium Supplementation – Efficacy and Safety. *Curr Osteoporos Rep* 2025; 23(1):8. doi: 10.1007/s11914-025-00904-7.

Untersucht wurden das Auftreten irgendeiner Fraktur sowie spezifische Frakturtypen, darunter Hüft-, nicht vertebrale und Wirbelfrakturen. Darüber hinaus wurden das Risiko eines Sturzes und die Gesamtzahl der Stürze analysiert. Die Sicherheit der Evidenz wurde anhand des GRADE-Systems bewertet (1).

Die große Zahl eingeschlossener Teilnehmer verleiht der Analyse eine hohe statistische Aussagekraft. Allerdings ist die Übertragbarkeit auf bestimmte besonders gefährdete Patientengruppen eingeschränkt.

Überwiegend ältere Menschen ohne ausgeprägtes Hochrisikoprofil

Die Mehrheit der Studien untersuchte ältere Menschen, die in der eigenen Wohnung lebten. 87 % der Studien bezogen sich auf Personen außerhalb von Pflegeeinrichtungen. Nur 28 % der Studien untersuchten ausdrücklich Hochrisikopopulationen. Dazu zählten unter anderem Menschen mit einem Durchschnittsalter von mindestens 80 Jahren, Bewohner von Pflegeeinrichtungen, Personen mit vorausgegangenen Frakturen oder Stürzen, Osteoporosepatienten sowie Menschen mit ausgeprägtem Vitamin-D-Mangel (1).

46 Studien untersuchten Vitamin D allein, 16 beziehungsweise 15 Kalzium allein und 17 beziehungsweise 16 die Kombination von Kalzium und Vitamin D. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zwei Jahre (1).

Diese Charakteristika sind für die Interpretation der Ergebnisse wichtig: Die Metaanalyse beantwortet vor allem die Frage, ob eine routinemäßige Supplementierung in einer breiten erwachsenen beziehungsweise älteren Bevölkerung Frakturen und Stürze verhindert. Für Patienten mit besonders hohem Risiko sind die Daten deutlich weniger umfangreich.

Kalzium allein: kein überzeugender Nutzen

Für Kalzium allein zeigte sich kein klinisch überzeugender präventiver Effekt. In elf Studien mit 9.067 Teilnehmern betrug das relative Risiko für irgendeine Fraktur 0,91 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,81–1,01). Die mögliche absolute Risikoreduktion lag bei etwa 1 %, wobei das Konfidenzintervall auch einen fehlenden Effekt einschließt. Die Sicherheit der Evidenz wurde als moderat eingestuft (1).

Auch für nicht vertebrale und vertebrale Frakturen sowie für Stürze ergab sich kein überzeugender Vorteil. Für Hüftfrakturen zeigte sich ein relatives Risiko von 1,63 (95 % CI 0,86–3,03), allerdings bei sehr niedriger Evidenzsicherheit (1).

Damit lässt sich aus den verfügbaren randomisierten Studien kein überzeugender Beleg ableiten, dass Kalzium allein Frakturen oder Stürze in klinisch relevantem Umfang verhindert (1).

Vitamin D allein: praktisch kein Unterschied

Noch eindeutiger fiel das Ergebnis für Vitamin D allein aus. In 36 Studien mit mehr als 92.000 Teilnehmern betrug das relative Risiko für irgendeine Fraktur 1,00 (95 % CI 0,95–1,06). Die Evidenzsicherheit wurde als hoch bewertet (1).

Auch für einzelne Frakturtypen ergab sich kein relevanter Vorteil: Das relative Risiko betrug 1,13 für Hüftfrakturen, 1,01 für nicht vertebrale Frakturen und 1,04 für Wirbelfrakturen. Ebenso wurde das Sturzrisiko nicht reduziert (RR 1,01); auch die Gesamtzahl der Stürze unterschied sich praktisch nicht zwischen den Gruppen (IRR 1,00) (1).

Bemerkenswert ist, dass auch die Subgruppenanalysen keinen überzeugenden Hinweis auf einen besonderen Nutzen in bestimmten Patientengruppen ergaben. Insbesondere zeigte sich kein eindeutiger Unterschied zwischen Personen mit höherem und niedrigerem Frakturrisiko. Eine Metaregression fand zudem keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausgangskonzentration beziehungsweise dem erreichten Vitamin-D-Spiegel und dem Behandlungseffekt (1).

Kalzium plus Vitamin D: statistisch signifikant, aber nur geringer Effekt

Etwas anders stellt sich die Situation bei der Kombination von Kalzium und Vitamin D dar. Für einige Endpunkte wurden statistisch signifikante Effekte beobachtet. Das relative Risiko für irgendeine Fraktur betrug 0,91 (95 % CI 0,84–0,99), für Hüftfrakturen 0,84 und für nicht vertebrale Frakturen 0,87. Auch das Sturzrisiko war mit einem RR von 0,92 statistisch signifikant reduziert (1).

Entscheidend ist jedoch die absolute Größenordnung dieser Effekte. Die absolute Risikoreduktion betrug lediglich etwa 1 % für Frakturen insgesamt, 0,3 % für Hüftfrakturen und 1,6 % für nicht vertebrale Frakturen. Daraus ergeben sich eine Number needed to treat von etwa 100 zur Verhinderung einer Fraktur insgesamt, 333 zur Verhinderung einer Hüftfraktur und 63 zur Verhinderung einer nicht vertebrale Fraktur (1).

Zudem wurde ein erheblicher Teil der beobachteten Effekte durch eine einzelne Studie mit einer Hochrisikopopulation beeinflusst. Nach deren Ausschluss wurden die Effekte kleiner und verloren bei mehreren Endpunkten ihre statistische Signifikanz (1).

Damit wird ein wichtiges Prinzip der evidenzbasierten Medizin deutlich: Statistische Signifikanz ist nicht gleichbedeutend mit klinischer Relevanz (1, 2).

Klinisch relevante Schwellenwerte

Massé et al. definierten bereits vor der Analyse Schwellenwerte für einen aus ihrer Sicht klinisch bedeutsamen absoluten Effekt. Für Frakturen insgesamt sowie nicht vertebrale und vertebrale Frakturen wurden 2 Prozentpunkte absolute Risikoreduktion als relevante Größenordnung angesehen. Für Hüftfrakturen lag der Schwellenwert bei 0,7 Prozentpunkten und für Stürze bei 3 Prozentpunkten (1).

Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass diese Grenzwerte nicht auf einer direkten Befragung von Patienten beruhen, sondern auf einem Konsens innerhalb des Autorentams. Andere Experten könnten daher zu anderen Bewertungen gelangen. Dennoch kam auch eine im Editorial diskutierte, von der US Preventive Services Task Force in Auftrag gegebene Evidenzbewertung trotz etwas anderer Schwellenwerte zu einer ähnlichen grundsätzlichen Einschätzung (2).

Die Schlussfolgerung lautet somit nicht, dass Kalzium und Vitamin D keinerlei biologische Wirkung besitzen. Vielmehr zeigen die randomisierten Studien, dass eine routinemäßige Supplementierung in der untersuchten Bevölkerung keinen ausreichend großen Nutzen zur Prävention von Stürzen und Frakturen erkennen lässt (1, 2).

Welche Patienten sind mit diesen Ergebnissen nicht ausreichend erfasst?

Die Autoren nennen mehrere Einschränkungen der Evidenz. Viele Teilnehmer waren nicht besonders frakturgefährdet und hatten normale oder nur gering reduzierte Vitamin-D-Spiegel. Zudem waren zahlreiche Studien kurz (mit sehr begrenzter Beobachtungsdauer) und teilweise klein (mit niedrigen Fallzahlen). In vielen Studien konnten Teilnehmer außerhalb der Studienmedikation zusätzlich Kalzium oder Vitamin D einnehmen, was potenziell zu einer Abschwächung der Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe führte (1).

Von besonderer Bedeutung ist die geringe Repräsentation von Hochrisikopopulationen. Nur ein kleinerer Teil der Studien untersuchte Menschen mit Osteoporose, vorausgegangen Frakturen oder Stürzen, Bewohner von Pflegeeinrichtungen oder Personen mit ausgeprägtem Vitamin-D-Mangel (1).

Daher lässt sich aus der Metaanalyse nicht mit gleicher Sicherheit ableiten, dass eine Supplementierung bei jeder dieser Patientengruppen nutzlos ist.

Auch Patienten, die bereits eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie erhalten, sind mit der vorliegenden Untersuchung nicht unmittelbar abgebildet. In vielen Osteoporosestudien werden Kalzium und/oder Vitamin D als Hintergrundtherapie eingesetzt. Die Metaanalyse beantwortet daher nicht die Frage, ob Kalzium und Vitamin D bei Patienten unter einer spezifischen Osteoporosebehandlung als Begleittherapie sinnvoll oder notwendig sind (1, 5).

Nutzen und mögliche Nachteile abwägen

Bei einer breit eingesetzten Präventionsmaßnahme müssen neben dem möglichen Nutzen auch unerwünschte Wirkungen und Kosten berücksichtigt werden. Das Editorial von Reid zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Kalziumsupplementierung weist insbesondere auf die Diskussion möglicher Risiken hin. Für einen Zusammenhang zwischen Kalziumpräparaten und kardiovaskulären Ereignissen ist die Datenlage allerdings widersprüchlich (2, 5).

Auch wenn Vitamin-D-Präparate für den Einzelnen kostengünstig erscheinen, können sich bei einer sehr breiten Anwendung erhebliche Ausgaben ergeben. Das Editorial verweist beispielsweise auf Vitamin-D-Rezeptkosten von rund 43 Millionen US-Dollar in Quebec im Jahr 2025 und 111 Millionen Pfund im Vereinigten Königreich im Jahr 2021 (5). Diese Zahlen berücksichtigen weder frei verkäufliche Präparate noch die Kosten für Vitamin-D-Bestimmungen (2).

In Deutschland werden laut Arzneiverordnungs-Report im Jahre 2024 569,1 Mio DDD Cholecalciferol alleine zu Lasten der GKV verordnet (6). Die Verordnungsfähigkeit von Kalziumpräparaten alleine ist eingeschränkt und die Verordnungszahlen gehen daher zurück.

Damit stellt sich auch eine gesundheitsökonomische Frage: Wenn eine weit verbreitete Intervention keinen oder nur einen sehr kleinen klinischen Nutzen besitzt, könnten Ressourcen möglicherweise effektiver in Präventionsmaßnahmen mit nachgewiesener Wirksamkeit eingesetzt werden (2).

⁶ Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2025. Berlin: Springer-Verlag; 2026.

Sturzprävention: Bewegung statt alleinige Supplementierung

Das begleitende Editorial von Pillay, Reynolds und Thériault zieht eine klare Schlussfolgerung: Für die meisten älteren Menschen verhindern Kalzium, Vitamin D oder die Kombination beider Substanzen Stürze und Frakturen nicht in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß (2).

Auch die internationalen Leitlinien zur Sturzprävention betonen die Bedeutung einer multifaktoriellen und auf das individuelle Risikoprofil zugeschnittenen Strategie (4).

Damit verschiebt sich der präventive Ansatz: Im Mittelpunkt sollte nicht die möglichst einfache Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels stehen, sondern die gezielte Identifikation und Reduktion individueller Sturzrisiken.

Konsequenzen für die Praxis

Die aktuelle Evidenz spricht gegen eine routinemäßige Gabe von Vitamin D oder Kalzium allein mit dem Ziel, bei Erwachsenen beziehungsweise älteren Menschen Stürze oder Frakturen zu verhindern (1, 2).

Bei der Kombination von Kalzium und Vitamin D wurden zwar einige statistisch signifikante Effekte beobachtet. Die absoluten Effekte waren jedoch klein und unterschritten nach den von Massé et al. definierten Kriterien die Schwelle für einen klinisch bedeutsamen Nutzen (1).

Fazit

Die beiden aktuellen BMJ-Beiträge stellen eine weit verbreitete Präventionsstrategie auf den Prüfstand. Die umfangreiche Metaanalyse mit 69 randomisierten Studien und mehr als 153.000 Teilnehmern zeigt keinen klinisch relevanten Nutzen von Vitamin D allein oder Kalzium allein zur Prävention von Frakturen oder Stürzen (1).

Die Kombination von Kalzium und Vitamin D reduzierte zwar einige Frakturendpunkte statistisch signifikant. Die absoluten Effekte waren jedoch klein und nach den vorab definierten Kriterien nicht klinisch bedeutsam. Zudem wurde ein Teil des beobachteten Effekts durch eine einzelne Studie mit einer Hochrisikopopulation beeinflusst (1).

Die Ergebnisse sprechen daher gegen eine pauschale Supplementierung der Allgemeinbevölkerung allein zur Sturz- oder Frakturprävention. Sie sind jedoch kein Argument für eine undifferenzierte Abkehr von Kalzium und Vitamin D. Für Patienten mit ausgeprägtem Mangel, Osteoporose, vorausgegangenen Frakturen, Bewohner von Pflegeeinrichtungen und Patienten unter spezifischer Osteoporosetherapie bestehen weiterhin relevante Evidenzlücken (1, 5).

Für die allgemeine Sturzprävention erscheinen dagegen Kraft- und Gleichgewichtstraining sowie individuell angepasste mehrkomponentige Interventionen besser begründet (2–4).

Die zentrale Botschaft lautet damit: Nicht die routinemäßige Supplementierung, sondern eine individuell risikoadaptierte und evidenzbasierte Prävention sollte im Mittelpunkt stehen.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Michael Zieschang
Alicepark Nierenzentrum, Darmstadt

Colecalciferol (Vitamin D3) und Fluorid als Tabletten: Aspirationsrisiko und Maßnahmen zur sicheren Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern

Nachdruck aus: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Informationen aus BfArM und PEI, Ausgabe 2, Juni 2026, Arzneimittel im Blick, Seite 9–13

In einer Drug Safety Mail der AkdÄ vom März 2026 wurde erstmals auf ein schwerwiegendes Sicherheitsproblem bei der Anwendung von Colecalciferol-Tabletten ohne oder in Kombination mit Fluorid im Säuglingsalter hingewiesen. Ausgangspunkt war ein gemeldeter Todesfall, bei dem eine unvollständig zerfallene Tablette vermutlich aspiriert wurde.

Im nun folgenden Nachdruck aus dem Bulletin zur Arzneimittelsicherheit wird dieser Fall detailliert dargestellt und das weitere Vorgehen des BfArM erläutert. Die Bundesoberbehörde hat die pharmazeutischen Unternehmen angehört, die Zerfallsbedingungen überprüft und eine Harmonisierung der Produktinformationen angestoßen.

Die Gabe von Vitamin D zur Rachitisprophylaxe sowie die Anwendung von Fluorid zur Kariesprophylaxe sind etablierte Maßnahmen der präventiven medizinischen Versorgung von Säuglingen und Kleinkindern. Sie beruhen auf fachlichen Empfehlungen und entsprechen dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand zur Prävention von Vitamin-D-Mangelzuständen und frühkindlicher Karies (1, 2). Vor dem Hintergrund der Anwendung entsprechender Arzneimittel bei Säuglingen und Kleinkindern kommt der korrekten Zubereitung und Verabreichung besondere Bedeutung zu. Insbesondere bei der Anwendung von Tabletten können Abweichungen von der vorgesehenen Zubereitung die sichere Anwendung beeinträchtigen und zu Risiken durch nicht vollständig zerfallene Bestandteile führen.

Hintergrund

Ein gemeldeter Todesfall eines Säuglings im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels zur Rachitis- und Kariesprophylaxe mit Colecalciferol und Fluorid in Tablettenform gab Anlass, die Anwendungssicherheit entsprechender Arzneimittel vertieft zu bewerten. Auf Grundlage dieses Einzelfalls hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im März 2026 eine Risikoinformation zur sicheren Anwendung entsprechender Tabletten bei Säuglingen und Kleinkindern veröffentlicht (3).

In der zugrunde liegenden Meldung wurde der Verdacht auf eine Fremdkörperaspiration im Zusammenhang mit einer vermutlich nicht vollständig zerfallenen Tablette beschrieben. Ein kausaler Zusammenhang mit der Tablette konnte nicht abschließend belegt, kann jedoch als wahrscheinlich eingeschätzt werden.

Zur Vermeidung möglicher Komplikationen hat das BfArM darauf hingewiesen, dass Tabletten mit Colecalciferol, allein oder in Kombination mit Fluorid, bei Säuglingen und Kleinkindern nicht in unaufgelöster Form verabreicht werden dürfen. Vor der Anwendung ist sicherzustellen, dass die Tablette vollständig zerfallen ist. Dabei ist zu beachten, dass das Auflösen bzw. der Zerfall ausschließlich in den in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation angegebenen Flüssigkeiten erfolgen darf. Hinweise aus weiteren Fallmeldungen legen nahe, dass Abweichungen hiervon den vorgesehenen Zerfall beeinträchtigen können.

Welter, N.
Grüger, T.
Stephan, K.

Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V., Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e. V.: S1-Leitlinie – Vitamin-D-Mangel/ Rachitis. 2022; AWMF-Register Nr. 174/007, Versionsnummer 3.0; www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/174-007.html
- 2 Berg B, Cremer M, Flothkötter M et al.: Kariesprävention im Säuglings- und frühen Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd. 2021;169:550-558; <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01167-z>
- 3 BfArM: Colecalciferol (Vitamin D3) / Fluorid – sichere Anwendung von Tabletten zur Rachitis- und/oder Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kleinkindern. Risikoinformation. 18. März 2026; www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2026/RI-colecalciferol.html

Bedeutung der Rachitis- und Kariesprophylaxe

Die Prophylaxe von Rachitis durch die Gabe von Vitamin D sowie Maßnahmen der Kariesprophylaxe einschließlich der Anwendung von Fluorid sind etablierte und wesentliche Bestandteile der präventiven Versorgung im Säuglings- und Kleinkindalter. Sie fördern die Knochenmineralisation und beugen frühkindlichen Zahnschäden vor (1, 2).

Im Säuglingsalter besteht bei gleichzeitig begrenzter endogener Synthese ein erhöhter Vitamin-D-Bedarf; ohne adäquate Supplementation existiert ein Risiko für Störungen der Knochenmineralisation (1). Die Anwendung von Fluorid ergänzt diese Maßnahmen zur Kariesprävention.

Die Vitamin-D- sowie Fluoridsupplementierung zur Rachitis- und Kariesprophylaxe basiert in Deutschland auf Empfehlungen der zuständigen Fachgesellschaften bzw. Fachgruppen, u. a. der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V. (1) und des bundesweiten Netzwerks Gesund ins Leben (2). Zur Rachitisprophylaxe wird im Säuglingsalter eine tägliche Gabe von Vitamin D empfohlen.

Zugelassene Arzneimittel und Anwendungspraxis

In Deutschland basieren die zugelassenen Arzneimittel auf Colecalciferol (Vitamin D3), während in manchen anderen EU Mitgliedstaaten auch Ergocalciferol (Vitamin D2) verfügbar ist. Nach der Leitlinie „Vitamin-D-Mangel-Rachitis“ der AWMF beträgt die empfohlene Prophylaxe im ersten Lebensjahr mindestens 500 I.E. Colecalciferol täglich (1). Die Gabe beginnt in der Regel in den ersten Lebenswochen. In der Versorgungspraxis erfolgt die Anwendung häufig in Kombination mit Fluorid.

Für die Umsetzung der Prophylaxe stehen unterschiedliche Darreichungsformen zur Verfügung.

Tabelle 1: Zugelassene Arzneimittel zur Rachitis- bzw. kombinierten Rachitis- und Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland (Stand Mai 2026 – ohne parallelimportierte Arzneimittel)

Wirkstoff/Kombination	Darreichungsform	Handelsname(n)	Zulassungsinhaber
Colecalciferol + Fluorid	Tabletten	Zymafluor D 500/1.000/500 c.C.	Cooper Consumer Health Deutschland GmbH
		Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg	mibe GmbH Arzneimittel
		D Fluoretten 500 I.E.	Zentiva Pharma GmbH
Colecalciferol	Tabletten	Vitamin D3 Hevert 400 IE/1.000 IE/(2000 IE**)	Hevert Arzneimittel GmbH & Co. KG
		Vitenson 500/1.000 I.E.; Dekristol 400/500/800/1.000 I.E.; Colecalciferol mibe 400 I.E.	mibe GmbH Arzneimittel
		VIGANTOL 500/1.000 I.E.	P&G Health Germany GmbH
		Vitamin D3 TAD 500/1.000 I.E.	TAD Pharma GmbH
		Vitagamma Vitamin D3 1000 I.E.	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
	Tropfen / Lösung zum Einnehmen	VIGANTOL Öl 20.000 I.E./ml	P&G Health Germany GmbH
		Dekristol 20.000 I.E./ml Tropfen	mibe GmbH Arzneimittel
		DeVit Tropfen 2.400 I.E./ml	Pädia GmbH
		THORENS 10.000 I.E./ml	ABIOGEN PHARMA S. P. A.
		Colecalciferol 089PHARM 20.000 I.E./ml	Patent Pharma Kft.
		HELIOS 2.400 I.E./ml*	Laboratoires SMB S. A.
		Hunvitol 20.000 I.E./ml*	Pharma Projekt Capital Zrt.

* zurzeit nicht im Verkehr; **zur Vorbeugung bei erkennbarem Risiko einer Vitamin-D-Mangelkrankung bei Malabsorption

Zur Rachitisprophylaxe sind neben Tabletten auch flüssige Darreichungsformen mit Colecalciferol zugelassen, während Kombinationspräparate mit Colecalciferol und Fluorid ausschließlich in Tablettenform als Arzneimittel verfügbar sind.

Hieraus ergeben sich wesentliche Unterschiede für die Anwendung: Während flüssige Darreichungsformen ohne weitere Zubereitung verabreicht werden können, erfordert die Anwendung von Tabletten bei Säuglingen und Kleinkindern einen vollständigen Zerfall der Tablette vor der Verabreichung. Andernfalls können nicht vollständig zerfallene Tablettenbestandteile verabreicht werden und in den Rachen gelangen, verschluckt oder in die Atemwege aspiriert werden, wobei das Erstickungsrisiko aufgrund der noch nicht vollständig ausgereiften Schluck- und Atemkoordination insbesondere bei Säuglingen erhöht ist. Bei flüssigen Darreichungsformen besteht demgegenüber insbesondere das Risiko von Anwendungsfehlern im Zusammenhang mit der Dosierung, etwa durch ungenaues Abzählen von Tropfen. Die Auswahl der Darreichungsform sollte unter Berücksichtigung der individuellen Situation in Abstimmung mit der behandelnden Kinderärztin oder dem Kinderarzt erfolgen. Für die sichere Durchführung der Prophylaxemaßnahmen kommt der korrekten Anwendung der jeweiligen Darreichungsform eine zentrale Bedeutung zu.

Bewertung und sichere Anwendung

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen darauf hin, dass der berichtete Todesfall eines Säuglings im Zusammenhang mit der Anwendung einer Tablette mit Colecalciferol und Fluorid stehen kann. Im zugrunde liegenden Bericht wurde angegeben, dass die Tablette entgegen der Gebrauchsinformation in Milch statt in Wasser angelöst und nicht vollständig zerfallen verabreicht wurde.

Bereits kleine, nicht vollständig zerfallene Tablettenbestandteile können aufgrund der noch nicht vollständig ausgereiften Schluck- und Atemkoordination im Säuglingsalter ein relevantes Risiko darstellen. Die sichere Anwendung dieser Darreichungsform bei Säuglingen und Kleinkindern hängt maßgeblich von der korrekten Zubereitung ab. Entscheidend ist, dass die Tablette vor der Verabreichung vollständig zerfallen ist und die in der Fach- und Gebrauchsinformation beschriebenen Vorgehensweisen eingehalten werden.

Es ist bekannt, dass die Anwendung dieser Präparate teilweise nicht den in der Produktinformation beschriebenen Vorgehensweisen folgt. Hierzu zählen unter anderem die Verwendung von nicht in der Gebrauchsinformation aufgeführten Flüssigkeiten zur Zubereitung (z. B. Muttermilch) sowie Verabreichungsformen, bei denen Tabletten ohne vorherigen vollständigen Zerfall gegeben werden, etwa durch Platzierung der Tablette in die Wangentasche. Solche Vorgehensweisen können jedoch dazu führen, dass Tablettenbestandteile nicht vollständig zerfallen verabreicht werden und in den Rachen gelangen, verschluckt oder in die Atemwege aspiriert werden können.

Bei der Anwendung ist besonders auf produktspezifische Unterschiede in den Anwendungshinweisen zu achten, unter anderem im Hinblick auf die zur Zubereitung angegebenen Flüssigkeiten. Neben Wasser werden derzeit noch in einigen Produktinformationen auch Milch, Tee oder Fruchtsaft als Zubereitungsflüssigkeiten genannt. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass die Verwendung von Wasser als einheitliches Medium für die Zubereitung den Zerfall der Tablette am zuverlässigsten gewährleistet und dazu beitragen kann, anwendungsbedingte Risiken, insbesondere im Zu-

sammenhang mit einem Präparatewechsel, zu minimieren. Daher werden die Zulassungsinhaber aufgefordert, die Produktinformationen anzupassen, sodass nur noch Wasser zur Auflösung der Tabletten genannt wird. Für die Anwendung in der Praxis ist die Anleitung von Eltern und Sorgeberechtigten von zentraler Bedeutung, da die sachgerechte Anwendung eine wesentliche Voraussetzung für die sichere Durchführung der Prophylaxe darstellt.



Abbildung 1: Während die Tablette in Wasser sichtbar zerfällt und vollständig in eine homogen weißlichtrübe Suspension übergeht (A, B), ist der Lösungsvorgang in Milch aufgrund der Eigentrübung visuell nicht beurteilbar (C). Nach fünf Minuten verbleibt zudem ein teilweise ungelöster Tablettenrest (D).

Regulatorische Maßnahmen und weiteres Vorgehen

Als erste Maßnahme zur Minimierung des Risikos im Zusammenhang mit unvollständig aufgelösten Tabletten hat das BfArM am 18. März 2026 eine Risikoinformation zur sicheren Anwendung von Tabletten mit Colecalciferol und Fluorid veröffentlicht (3). Diese erfolgte in Abstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sowie der Arzneimittelkommission der Apotheker (AMK) und wurde darüber hinaus auch an relevante Akteure im Versorgungssystem, einschließlich des Hebammenwesens, kommuniziert (4, 5).

Im weiteren Verlauf hat das BfArM eine Anhörung der pharmazeutischen Unternehmer eingeleitet, die Tabletten mit Colecalciferol und/oder Fluorid zur Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland in Verkehr bringen. Ziel war die Überprüfung der Fach- und Gebrauchsinformationen, insbesondere im Hinblick auf Anforderungen an den Zerfall der Tabletten sowie die Angabe geeigneter Flüssigkeiten zur Zubereitung für diese Patientengruppe.

Im Fokus standen dabei die Bewertung des sicheren Zerfalls der Tabletten unter den in der Produktinformation beschriebenen Bedingungen sowie die Berücksichtigung relevanter Qualitätsparameter, insbesondere des Zerfallsverhaltens, sowohl im Zulassungs- als auch im

4 AkdÄ: Neue Sicherheitsinformationen zu Arzneimitteln. Drug Safety Mail. 2026;10; www.akdae.de/Arzneimittel-sicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2026-10

5 ABDA: Risiko einer unbeabsichtigten Aspiration von Colecalciferol- und Fluorid-haltigen Tabletten bei Säuglingen und Kleinkindern. AMK-Nachrichten. 2026; 13/26; www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/13-26-information-der-institutionen-und-behoerden-bfarm-risiko-einer-unbeabsichtigten-aspiration-von-colecalciferol-und-fluorid-haltigen-tabletten-bei-saeuglingen-und-kleinkindern/

Post-Marketing-Kontext. Dabei wurde eine Präzisierung und Harmonisierung der Angaben in den Fach- und Gebrauchsinformationen geprüft, um die sichere Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere auch bei einem Präparatewechsel, zu gewährleisten.

Im Hinblick auf die zur Zubereitung verwendeten Flüssigkeiten sollen die Produktinformationen dahingehend harmonisiert werden, dass ausschließlich Wasser vorgesehen ist. Um Unsicherheiten bei der Zubereitung, beispielsweise bei der Verwendung von undurchsichtigen Flüssigkeiten wie Milch, und einen dadurch bedingten unvollständigen Zerfall der Tablette zu vermeiden, wird es für sinnvoll erachtet, in den Gebrauchsinformationen darauf hinzuweisen, dass die Verwendung anderer Flüssigkeiten als Wasser den Zerfallsprozess möglicherweise beeinträchtigen oder verzögern kann. Die Verwendung von Wasser ermöglicht zudem eine bessere visuelle Beurteilung des Zerfalls, da sich die vollständige Zerlegung der Tablette in klaren Flüssigkeiten leichter erkennen lässt.

Alle Gebrauchsinformationen sollten darüber hinaus einen Warnhinweis sowie einen ergänzenden Anwendungshinweis in hervorgehobener Form (Fettdruck) enthalten. Darin ist anzugeben, dass die Tabletten bei Säuglingen und Kleinkindern nicht in unzubereiteter Form verabreicht werden dürfen und vor der Verabreichung an Säuglinge und Kleinkinder sicherzustellen ist, dass die Tablette vollständig zerfallen ist. Für mehrere betroffene Arzneimittel wurden bereits entsprechende Änderungen der Produktinformationen angezeigt.

Fazit

Bei der Anwendung von Tabletten mit Colecalciferol bzw. Colecalciferol in Kombination mit Fluorid bei Säuglingen und Kleinkindern besteht das Risiko einer Aspiration von Tablettenbestandteilen, insbesondere bei fehlendem oder unvollständigem Zerfall der Tablette vor der Verabreichung. Aufgrund der noch nicht vollständig ausgereiften Schluck- und Atemkoordination ist dieses Risiko bei Säuglingen stärker ausgeprägt als bei älteren Kleinkindern.

Für die sichere Durchführung der Rachitisprophylaxe bzw. kombinierten Rachitis- und Kariesprophylaxe in Tablettenform ist daher eine klare und verständliche Anleitung der Sorgeberechtigten von zentraler Bedeutung. Die eingeleiteten regulatorischen Maßnahmen zielen darauf ab, die Anwendungssicherheit weiter zu verbessern. Hierzu tragen insbesondere die Harmonisierung und Präzisierung zentraler Informationen in den Produktinformationen bei. Dies umfasst unter anderem die ausschließliche Verwendung von Wasser als einheitliche Zubereitungsflüssigkeit sowie die visuelle Hervorhebung wesentlicher Anwendungs- und Warnhinweise in den von Fachkreisen sowie Eltern und Sorgeberechtigten genutzten Fach- und Gebrauchsinformationen.

Insgesamt überwiegt der erhebliche und etablierte Nutzen der Prophylaxe zur Vermeidung von Rachitis und frühkindlicher Karies die anwendungsbedingten Risiken. Die Prophylaxe bleibt ein wesentlicher Bestandteil der Gesundheitsvorsorge im Säuglings- und Kleinkindalter.

Natalie Welter
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn

Dr. Thomas Grüger
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn

Dr. Kerstin Stephan
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn

Neue Arzneimittelrisiken: Informationen der AkdÄ

Gemäß ihrem Statut erfasst und bewertet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ihr aus der Ärzteschaft gemäß der ärztlichen Berufsordnung mitgeteilt werden (müssen), und informiert die Ärzteschaft über die rationale und sichere Anwendung von Arzneimitteln. Im Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) wird auf aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit hingewiesen. Derzeit haben etwa 24.000 Personen den kostenfreien Newsletter abonniert.

Die Risikoinformationen aus dem ersten Halbjahr 2026, die mit einer DSM kommuniziert wurden, sind nachfolgend zusammengefasst. Sie lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

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

Im ersten Halbjahr 2026 (Januar bis Juni) wurden 24 Drug Safety Mails versendet, 18 zu einem spezifischen Risiko (Tabelle 1), eine zu geplanten Änderungen der Produktinformation auf dem Boden von der Bewertung von Sicherheitssignalen durch den PRAC (Tabelle 2), sowie fünf zu Änderungen der Produktinformation nach PSUSA (Tabelle 3).

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

Sohns, F.

Pitzer, M.

Gundert-Remy, U.

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

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

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

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Bendamustin: Bendamustin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung		
1. Primärtherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinationstherapie ungeeignet ist. 2. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. 3. Primärtherapie bei Multiplem Myelom (Stadium II nach Durie-Salmon mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten, die älter als 65 Jahre und nicht für eine autologe Stammzellen-Transplantation (HDT/ASCT) geeignet sind und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist.	RHB: Risiko von Medikationsfehlern aufgrund der 10-mal höheren Bendamustin-Konzentration im Bendamustin Accord Konzentrat im Vergleich zu anderen Produkten, die durch Rekonstitution von Bendamustin-Pulver erhalten werden. Daher besteht bei der Verdünnung von Bendamustin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung das Risiko einer Überdosierung.	DSM 2026-17
Carbamazepin: Tegretal 100 mg/5 ml Suspension		
Zur Behandlung verschiedener Erkrankungen einschließlich Epilepsie (generalisierte tonisch-klonische und partielle Anfälle) indiziert.	RHB: Einschränkung der Anwendung bei Neugeborenen, da die Konzentration des Hilfsstoffs Propylenglykol den empfohlenen Grenzwert überschreitet.	DSM 2026-01
Cenobamat: Ontozry		
Antiepileptikum zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie mit unzureichender Anfallskontrolle trotz mindestens zweier Vorbehandlungen.	RHB: Risiko für schweren Leberschaden und neue Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion	DSM 2026-21
Colecalciferol (Vitamin D3) / Fluorid		
Zur Rachitis- und Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kindern in den ersten beiden Lebensjahren.	Risikoinformation des BfArM vom 18.03.2026	DSM 2026-10
Digitoxin: Digimerck minor 0,07 mg Tabletten		
Zur Behandlung von: • manifester chronischer Herzinsuffizienz (auf Grund systolischer Dysfunktion) • Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern • paroxysmale Vorhofflimmern/Vorhofflattern	RHB: geringfügige Überschreitung der Spezifikationsgrenze bei der Summe der Abbauprodukte am Ende der Haltbarkeit	DSM 2026-07
Fondaparinux-Natrium: Arixtra		
Zur Prophylaxe von: • venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei Erwachsenen, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen. • venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei Erwachsenen, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind, wie beispielsweise Patienten, die sich einer abdominalen Krebsoperation unterziehen müssen. • venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen internistischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE und bei Immobilisation wegen einer akuten Erkrankung, wie beispielsweise Herzinsuffizienz und/oder akuter Atemwegserkrankung und/oder akuter infektiöser beziehungsweise entzündlicher Erkrankung	RHB: schwerwiegender Qualitätsmangel im Zusammenhang mit der Nadel in der vorgefüllten Spritze	DSM 2026-08

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

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
sowie zur Therapie akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombosen der unteren Extremitäten ohne begleitende tiefe Venenthrombose bei Erwachsenen.		
Fosphenytoin-Dinatrium: Fosphenytoin Desitin 75 mg/ml Infusions-/ Injektionslösung		
Für die Anwendung bei Erwachsenen und bei Kindern ab 5 Jahren indiziert zur Kontrolle des konvulsiven Status epilepticus und zur Vorbeugung von Krampfanfällen, die im Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen auftreten können.	RHB: Risiko von Medikationsfehlern und Off-Label-Anwendung bei Kindern unter 5 Jahren	DSM 2026-18
Infliximab: Remsima		
Bei Erwachsenen: • rheumatoide Arthritis • ankylosierende Spondylitis • Psoriasis-Arthritis • Psoriasis • Morbus Crohn • Colitis ulcerosa Bei pädiatrischen Patienten (≥ 6 Jahre): • schwerer, aktiver Morbus Crohn • schwere, aktive Colitis ulcerosa	RHB: Die neue IV-Formulierung [100 mg und 350 mg (40 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung] enthält Sorbitol und ist daher bei Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz kontraindiziert.	DSM 2026-03
Iodixanol: Visipaque Injektionslösung und Iohexol: Accupaque Injektionslösung		
Iodhaltige Kontrastmittel	RHB: Risiko von Partikeln	DSM 2026-13
Naltrexon/Bupropion: Mysimba		
Als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und verstärkter körperlicher Bewegung zugelassen zum Gewichtsmanagement bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einem anfänglichen Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 30 kg/m ² (adipös) oder ≥ 27 kg/m ² bis < 30 kg/m ² (übergewichtig) bei mindestens einer gewichtsbezogenen Begleiterkrankung (z. B. Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie oder kontrollierte Hypertonie).	RHB: langfristiges kardiovaskuläres Risiko und neue Empfehlungen für die jährliche Bewertung	DSM 2026-15
Odronextamab: Orspono 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung		
Als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) oder diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien.	RHB: Qualitätsmangel (Charge 8528300001); Verschlussintegrität der Durchstechflasche nicht gewährleistet	DSM 2026-05
Phenobarbital Injektionslösung		
Zur Behandlung der Epilepsie und des Status epilepticus.	Information des BfArM über einen Lieferengpass vom 16.01.2026	DSM 2026-04
Phenytoin-Natrium: Phenhydan Injektionslösung		
Ist indiziert bei bestimmten Krampfanfall-Formen: Status epilepticus und Anfallsreihen, zur vorbeugenden Behandlung von Krampfanfällen bei neurochirurgischen Eingriffen sowie zur Behandlung bestimmter Schmerzformen: neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände.	RHB: Risiko von Partikeln – Aktualisierung der Information vom 07.11.2025	DSM 2026-11

Tabelle 1 (Fortsetzung 2): Informationen zu einem spezifischen Risiko (alle Drug Safety Mails sind auf der [AkdÄ-Website](#) erhältlich)

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Progesteron: Famenita 200 mg Weichkapseln, 90 St. (N3)		
Bei Erwachsenen angewendet bei Zyklusstörungen, die durch Progesteron-Insuffizienz verursacht werden, insbesondere bei Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus, und als Zusatztherapie im Rahmen einer Östrogensubstitution in der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus.	RHB: fehlerhafte Kennzeichnung der äußeren Umhüllung in der Blindenschrift	DSM 2026-19
Risdiplam: Evrysdi 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen		
Wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des <i>SMN2</i> -Gens.	RHB: Polytetrafluorethylen-Partikel (PTFE-Teflon); Fremdpartikel in der zubereiteten Evrysdi Lösung zum Einnehmen	DSM 2026-23
Tecovirimat-Monohydrat: Tecovirimat SIGA		
Bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg zur Behandlung von Pocken und Kuhpocken sowie zur Behandlung von Komplikationen aufgrund der Replikation des Vaccinia-Virus nach einer Impfung gegen Pocken.	RHB: Einschränkung der Indikation aufgrund mangelnder Wirksamkeit bei Patienten mit Mpox, nachgewiesen durch randomisierte klinische Studien	DSM 2026-20
Darstellung der Wirkstärke in Medikationsplänen – Probleme erkennen, melden und vermeiden: (Information des BfArM: Referenzdatenbank für Fertigarzneimittel gemäß § 31b SGB V – Darstellung der Wirkstärke in Medikationsplänen)		
Das BfArM weist im „Bulletin zur Arzneimittelsicherheit – Informationen aus BfArM und PEI“, Ausgabe 4, Dezember 2025, Seite 21, in einem Artikel darauf hin, dass ihm Meldungen zu potenziellen Arzneimittelrisiken vorliegen, die den Verdacht auf eine inkorrekte Abbildung der Wirkstärke von Methotrexat-haltigen Fertigspritzen im Medikationsplan bei Nutzung der beim BfArM geführten Referenzdatenbank nahelegen. Die Behörde arbeitet derzeit daran, das Problem zu beheben. Bei der Verwendung von Medikationsplänen, die einheitliche Bezeichnungen gemäß Referenzdatenbank des BfArM nutzen, ist trotz gegebener Datenqualität Vorsicht geboten. Die in den Medikationsplänen enthaltenen Angaben sollten, z. B. bei Hochrisikoarzneimitteln wie Methotrexat, auf Plausibilität geprüft und ggf. angepasst werden.		DSM 2026-06
Rote-Hand-Brief: Risiko für Patientensicherheit durch nicht zulassungskonforme Gebrauchsinformationen		
Betroffene Arzneimittel (Wirkstoffe): Cefazolin Dr. Eberth, Cefotaxim Eberth, Ceftazidim Dr. Eberth, Ceftriaxon Eberth, Levofloxacin Dr. Eberth, Moxifloxacin Eberth, Voriconazol Eberth (Cefazolin, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Levofloxacin, Moxifloxacin, Voriconazol).		DSM 2026-14
BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; DSM – Drug Safety Mail; PEI – Paul-Ehrlich-Institut; RHB – Rote-Hand-Brief		

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung: Januar bis Juni 2026 DSM 2026-25		
Cefazolin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Kounis-Syndrom
Erdaftinib	4.2 Dosierung und Art der Anwendung 4.8 Nebenwirkungen 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	beschleunigtes Wachstum
Galantamin	4.8 Nebenwirkungen	Alpträume
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	4.8 Nebenwirkungen	auf die Nieren begrenzte thrombotische Mikroangiopathie
Ponatinib	4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	kongenitales Megakolon bei Exposition der Mutter während der Schwangerschaft
DSM – Drug Safety Mail; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz		

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Januar 2026 DSM 2026-09		
Amlodipin / Atorvastatin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Bei gleichzeitiger Verabreichung von HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Atorvastatin) und Daptomycin kann das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse erhöht sein. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, wird zu einer angemessenen klinischen Überwachung geraten. Zudem wird lichenoidale Arzneimittelreaktion in den Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „selten“ aufgenommen.
Clomipramin	4.4 Warnhinweise 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 4.8 Nebenwirkungen	Kataplexie: Bei Patienten mit Kataplexie kann es bei abruptem Absetzen zu einer Verschlimmerung der Kataplexie-Symptome einschließlich Status cataplecticus kommen. Schwangerschaft: Daten aus schwedischen Gesundheitsregistern zu 1029 Frauen, die im ersten Trimester mit Clomipramin behandelt wurden, deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien insgesamt bei den Kindern hin. Das Risiko für Herzfehlbildungen war jedoch erhöht (Risiko von 2/100 gegenüber 1/100 in der Allgemeinbevölkerung). Die stärkste Assoziation wurde für Ventrikel- oder Vorhofseptumdefekte festgestellt. Unter Nebenwirkungen werden Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt.
Clozapin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Appendizitis: Unter Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise unter „Anticholinerge Effekte“ sowie mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ unter 4.8. Nebenwirkungen ergänzt. „Hämatologische bösartige Erkrankungen“ werden aufgrund der Ergebnisse von epidemiologischen Studien mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ unter 4.8. Nebenwirkungen ergänzt. DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, wurde im Zusammenhang mit Clozapin berichtet. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von DRESS informiert und engmaschig überwacht werden. Arzneimittelwechselwirkung: Die gleichzeitige Behandlung mit Clozapin und Valproinsäure kann das Risiko für eine Clozapin-induzierte Myokarditis erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Clozapin mit Valproinsäure unerlässlich ist, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich.
Codein / Paracetamol	4.2 Dosierung / Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Die Kombination von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin, Pregabalin) kann schwere unerwünschte Wirkungen verursachen, darunter Atemdepression, Hypotonie, starke Sedierung, Koma und Tod. Codein – gastrointestinale Risiken: Codein kann Spasmen und Funktionsstörungen des Sphinkter Oddi auslösen und damit das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis erhöhen. Bei Patienten mit Gallenwegserkrankungen oder Pankreatitis ist besondere Vorsicht erforderlich. Hyperalgesie: Bei unzureichender Schmerzkontrolle trotz Dosiserhöhung sollte eine opioidinduzierte Hyperalgesie erwogen werden. In solchen Fällen kann eine Dosisreduktion oder Therapieanpassung notwendig sein. Schlafbezogene Atmungsstörungen: Opioide können zentrale Schlafapnoe und Hypoxämie verursachen. Das Risiko steigt dosisabhängig. Bei bestehender zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduktion der Gesamtdosis in Betracht gezogen werden. Toleranz und Opioidgebrauchsstörung: Auch bei therapeutischer Dosierung kann sich eine Abhängigkeit entwickeln. Das Risiko hängt von individuellen Faktoren, Dosis und Behandlungsdauer ab. Patienten müssen auf Suchtverhalten überwacht werden, z. B. frühe Rezeptanforderungen oder andere Hinweise auf drug-seeking behaviour.
Metoprolol	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen. Blutzuckerspiegel sollten sorgfältig überwacht werden.

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Prazepam	4.4 Warnhinweise	Ältere Patienten: Prazepam sollte bei älteren Patienten aufgrund des Risikos einer Sedierung und/oder einer muskuloskelettalen Schwäche, die die Sturzgefahr erhöhen kann, mit Vorsicht angewendet werden. Ältere Patienten sollten eine reduzierte Dosis erhalten.
Rifampicin	4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Rifampicin ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, deren Wirksamkeit stark von CYP3A4-, P-gp- und UGT1A1-abhängigen Stoffwechselwegen abhängt (z. B. Lurasidon, Sofosbuvir, Cabotegravir, Fostemsavir, Lenacapavir). Rifampicin senkt deren Plasmaspiegel deutlich und kann dadurch zu Verlust der therapeutischen Wirkung führen. Paradoxe Arzneimittelreaktionen: Unter Tuberkulosetherapie kann es nach anfänglicher Besserung zu einer klinischen oder radiologischen Verschlechterung kommen, einschließlich neuer Läsionen. Diese Reaktionen treten meist in den ersten Wochen bis Monate auf, die Kulturen sind typischerweise negativ und sie bedeuten kein Therapieversagen. Die Diagnose erfolgt erst nach Ausschluss von: mangelnder Therapietreue, Resistenz, Nebenwirkungen der TB-Therapie, sekundären bakteriellen oder mykotischen Infektionen. Patienten sollen angewiesen werden, bei Symptomverschlechterung sofort ärztliche Hilfe zu suchen.
Rocuronium	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Nach der Markteinführung wurden bei Patienten mit diagnostiziertem oder latentem Phäochromozytom Fälle von hypertensiver Krise beobachtet, die zeitlich mit der Verabreichung von Rocuronium zusammenhängen. Rocuronium sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zudem wurden in Berichten nach der Markteinführung Überempfindlichkeitsreaktionen sowohl gegen Rocuronium als auch gegen den Rocuronium-Sugammadex-Komplex beobachtet.
Selegelin	4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Keine gleichzeitige Anwendung in Kombination mit Serotonin-Agonisten (z. B. Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan, Lasmiditan) aufgrund des Risikos für schwerwiegende Interaktionen (die möglicherweise zu einem Serotoninsyndrom führen können). Als Nebenwirkung wird eine Störung der Impulskontrolle und zwanghaftes Verhalten mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgenommen.
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Februar 2026 DSM 2026-12		
Cytarabin	4.8 Nebenwirkungen	Ergänzungen der Nebenwirkungen: Neutrophile ekkrine Hidradenitis mit der Häufigkeit „nicht bekannt“, Erythem des Ohrs („Ara-C-Ohren“) mit der Häufigkeit „nicht bekannt“.
Isotretinoin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Ergänzungen der Nebenwirkungen: akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) mit der Häufigkeit „nicht bekannt“, Analfissur mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP): Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren kutanen Arzneimittelreaktionen informiert und angewiesen werden, beim Auftreten entsprechender Symptome umgehend ärztlichen Rat einzuholen. Wenn bei einem Patienten eine schwere kutane Arzneimittelreaktion wie SJS, TEN oder AGEP im Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin aufgetreten ist, darf die Behandlung mit Isotretinoin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.
Linezolid	4.8 Nebenwirkungen	Ergänzungen der Nebenwirkungen: Hypoglykämie mit der Häufigkeit „gelegentlich“, schwarze Haarzunge mit der Häufigkeit „selten“.

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Nefopam	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Ergänzung der Nebenwirkung: Arzneimittelabhängigkeit. Die Anwendung von Nefopam kann zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen, insbesondere bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Substanzkonsum und/oder psychischen Erkrankungen. Bei diesen Patienten sollte Nefopam mit Vorsicht verordnet und auf Anzeichen einer Abhängigkeit geachtet werden.
Testosteron (topische Anwendung)	4.2 Art der Anwendung 4.5 Wechselwirkungen	Patienten sollte empfohlen werden, stets Kleidung zu tragen, die die Applikationsstelle bedeckt, um eine versehentliche Übertragung auf andere Personen und Haustiere zu verhindern. Die gleichzeitige Anwendung von Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2) während der Testosteronersatztherapie wurde mit einem erhöhten Erythrozytoserisiko in Verbindung gebracht. Da beide Substanzen unabhängig voneinander die Hämatokritwerte erhöhen können, ist eine kumulative Wirkung möglich (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Überwachung des Hämatokrit- und Hämoglobinspiegels wird bei Patienten empfohlen, die beide Behandlungen erhalten.
Tranexamsäure	4.2 Art der Anwendung 4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen	Intravenöse Darreichungsformen: Tranexamsäure darf nur intravenös verabreicht werden und darf nicht intrathekal oder epidural angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Um das Risiko tödlicher Medikationsfehler aufgrund einer falschen Art der Anwendung von Tranexamsäure zu verringern, wird dringend empfohlen, die Spritzen, die Tranexamsäure enthalten, zu kennzeichnen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.6). Alle Darreichungsformen von Tranexamsäure: Ergänzung der Nebenwirkungen: fixes Arzneiexanthem mit der Häufigkeit „nicht bekannt“, akute Nierenrindennekrose mit der Häufigkeit „nicht bekannt“.
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im März 2026 DSM 2026-16		
Captopril	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Überempfindlichkeit/Angioödem: ACE-Hemmer können angioneurotische Ödeme verursachen, welche insbesondere während der ersten Behandlungswoche auftreten. In seltenen Fällen kann es jedoch auch nach Monaten oder Jahren einer Langzeitbehandlung mit einem ACE-Hemmer zu schweren Angioödem kommen. Ergänzung der Nebenwirkungen: Insulinautoimmunsyndrom (IAS) mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Während der Behandlung mit Captopril wurden Fälle von Insulinautoimmunsyndrom (IAS), einschließlich schwerer hypoglykämischer Ereignisse, berichtet. Bei Verdacht auf Insulinautoimmunsyndrom sollte Captopril abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.
Cefixim	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierungen	Ergänzung der Nebenwirkungen: Enzephalopathie mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Unter der Anwendung von Beta-Laktam-Antibiotika einschließlich Cefixim wurde über das Auftreten von Enzephalopathien berichtet, insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Bei Verdacht auf eine Cefixim-assoziierte Enzephalopathie sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.
Coffein/Codein/Paracetamol/Propyphenazon und Acetylsalicylsäure/Coffein/Codein/Paracetamol	4.2 Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Wiederholter Opioidgebrauch kann zu Toleranz, Abhängigkeit und einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder falsche Anwendung bergen das Risiko von Überdosierung und Tod. Besonders gefährdet sind Personen mit Substanzgebrauchsstörungen, psychischen Erkrankungen oder Raucher. Vor und während der Therapie sollten Behandlungsziele, ein Absetzplan sowie die Risiken und Warnzeichen einer Opioidgebrauchsstörung besprochen werden. Patienten müssen auf Suchtverhalten überwacht werden, einschließlich der Kontrolle auf gleichzeitige Einnahme von Psychopharmaka wie Benzodiazepinen.

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
		Schlafbezogene Atmungsstörungen: Opiode können zentrale Schlafapnoe und Hypoxämie verursachen; das Risiko steigt dosisabhängig. Bei bestehender zentraler Schlafapnoe sollte eine Dosisreduktion erwogen werden. Hyperalgesie: Bei unzureichender Schmerzkontrolle trotz Dosiserhöhung ist eine opioi-induzierte Hyperalgesie möglich. Dann kann eine Dosisreduktion oder Therapieüberprüfung notwendig sein. Pankreatitis / Sphincter-Oddi-Dysfunktion: Codein kann Spasmen des Sphincter Oddi auslösen und das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis erhöhen. Vorsicht ist bei entsprechenden Vorerkrankungen geboten. Kounis-Syndrom: Unter acetylsalicylsäurehaltigen Arzneimitteln wurden Fälle von Kounis-Syndrom beobachtet – eine allergisch ausgelöste Koronarspasmen-Symptomatik, die bis zum Myokardinfarkt führen kann. Wechselwirkungen: Die Kombination von Opioiden mit Gabapentinen (Gabapentin, Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.
Gabapentin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Ergänzung der Nebenwirkung: Exazerbation einer Myasthenia gravis mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Gabapentin sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden, da nach dem Inverkehrbringen Fälle von Exazerbation der Myasthenia gravis unter Gabapentin berichtet wurden. Entzugssymptome: Nach Absetzen oder Dosisreduktion einer Kurzzeit- und Langzeitbehandlung mit Gabapentin wurden Entzugssymptome beobachtet. Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden.
Piritramid	4.2 Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.6 Schwangerschaft und Stillzeiten 4.8 Nebenwirkungen	Wiederholter Opioidgebrauch kann zu Toleranz, physischer/psychischer Abhängigkeit und einer Opioidgebrauchsstörung führen. Besonders gefährdet sind Menschen mit früheren Substanzgebrauchsstörungen, psychischen Erkrankungen oder Raucher. Vor und während der Therapie sollten Behandlungsziele, ein Absetzplan und die Risiken einer Abhängigkeit besprochen werden. Patienten müssen auf Suchtverhalten (z. B. frühe Rezeptanforderungen) überwacht werden, einschließlich der Kontrolle auf gleichzeitige Einnahme von Psychopharmaka wie Benzodiazepinen. Wichtige Wechselwirkungen: Die Kombination von Opioiden mit Gabapentinen (Gabapentin, Pregabalin) erhöht das Risiko für Überdosierung, Atemdepression und Tod. Schwangerschaft und Stillzeit: Piritramid wurde in geringen Mengen im Kolostrum nachgewiesen; ein Übergang in die Muttermilch ist nicht sicher bekannt, aber aufgrund anderer Opiode nicht auszuschließen, sodass ein Risiko für den Säugling besteht.
Simvastatin	4.5 Wechselwirkungen	Interagierende Wirkstoffe: Palbociclib, Ribociclib. Verschreibungsempfehlung für Palbociclib: gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Verschreibungsempfehlung für Ribociclib: gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Ribociclib sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Palbociclib wird nicht empfohlen, da sie das Risiko der Rhabdomyolyse erhöhen kann.

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im April 2026 DSM 2026-22		
Ioversol	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Ergänzung der Nebenwirkung: Kounis-Syndrom mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Fälle des Kounis-Syndroms wurden bei Patienten berichtet, die mit Ioversol behandelt wurden. Das Kounis-Syndrom ist gekennzeichnet durch kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktion, die mit einer Verengung der Koronararterien einhergeht und potenziell zu einem Myokardinfarkt führen kann.
Levomethadon	4.2 Dosierung und Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 4.8 Nebenwirkungen	Ergänzung der Nebenwirkung: Dysfunktion des Sphinkter Oddi mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Levomethadon kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für Erkrankungen der Gallenwege und für eine Pankreatitis steigt. Daher ist Levomethadon bei Patienten mit Pankreatitis oder Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht anzuwenden. Ergänzung der Nebenwirkung: akute Pankreatitis mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Hyperalgesie: Wie bei anderen Opioiden sollte bei unzureichender Schmerzkontrolle trotz Dosiserhöhung die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion oder Überprüfung der Behandlung kann erforderlich sein. Angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen: Beobachtungsstudien berichten über angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft aufgrund einer Opioidabhängigkeit mit Methadon behandelt wurden. Aufgrund von Limitationen der Studien sowie potenzieller Störfaktoren im Zusammenhang mit einer Opioidabhängigkeit (einschließlich mütterlicher, familiärer und sozioökonomischer Faktoren) kann ein kausaler Zusammenhang mit Methadon nicht beurteilt werden.
Methadon	4.2 Dosierung und Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 4.8 Nebenwirkungen	Ergänzung der Nebenwirkung: Dysfunktion des Sphinkter Oddi mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Methadon kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für Erkrankungen der Gallenwege und für eine Pankreatitis steigt. Daher ist Methadon bei Patienten mit Pankreatitis oder Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht anzuwenden. Ergänzung der Nebenwirkung: akute Pankreatitis mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Hyperalgesie: Wie bei anderen Opioiden sollte bei unzureichender Schmerzkontrolle trotz Dosiserhöhung die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion oder Überprüfung der Behandlung kann erforderlich sein. Angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen: Beobachtungsstudien berichten über angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft aufgrund einer Opioidabhängigkeit mit Methadon behandelt wurden. Aufgrund von Limitationen der Studien sowie potenzieller Störfaktoren im Zusammenhang mit einer Opioidabhängigkeit (einschließlich mütterlicher, familiärer und sozioökonomischer Faktoren) kann ein kausaler Zusammenhang mit Methadon nicht beurteilt werden.
Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure	4.8 Nebenwirkungen	Ergänzung der Nebenwirkung: anaphylaktische Reaktionen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“.

Tabelle 3 (Fortsetzung 5): Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Tamoxifen	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Ergänzung der Nebenwirkung: erniedrigte Knochendichte (prämenopausale Frauen) mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Prämenopausale Frauen, die Tamoxifen einnehmen, sollten gemäß den lokalen klinischen Leitlinien über Maßnahmen zur Erhaltung der Knochengesundheit aufgeklärt werden. Ergänzung der Nebenwirkung: QT-Zeit-Verlängerung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Tamoxifen kann in der empfohlenen Dosierung das QTc-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) verlängern, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegendem Risiko für eine QT-Verlängerung, einschließlich Patienten mit kardialen Komorbiditäten oder Patienten, die bereits mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern. Bei diesen Patienten wird eine EKG- und Elektrolyt-überwachung empfohlen.
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Mai 2026 DSM 2026-32		
Albendazol	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Ergänzung der Nebenwirkung: Hepatitis mit der Häufigkeit „gelegentlich“. Während der Behandlung mit Albendazol können leichte bis mäßige Erhöhungen der Leberenzymwerte auftreten. Es wurden auch Fälle von Hepatitis berichtet. Die Leberenzymwerte normalisieren sich in der Regel nach Absetzen der Therapie wieder. Personen mit eingeschränkter Leberfunktion müssen vor Beginn der Behandlung ärztlichen Rat einholen.
Bucizin/Codein/Paracetamol und/oder Coffein/Codein/Paracetamol	4.2 Dosierung und Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Arzneimittelabhängigkeit: Bucizin/Codein/Paracetamol sowie Coffein/Codein/Paracetamol können – auch bei therapeutischer Anwendung – eine Arzneimittelabhängigkeit verursachen. Das Risiko hängt von individuellen Faktoren, Dosis und Behandlungsdauer ab. Pankreatitis / Sphincter-Oddi-Dysfunktion (Häufigkeit: nicht bekannt): Codein kann Spasmen und Funktionsstörungen des Sphincter Oddi auslösen und damit das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis erhöhen. Vorsicht ist bei Patienten mit Gallenwegserkrankungen oder Pankreatitis erforderlich. Hyperalgesie: Bei unzureichender Schmerzkontrolle trotz Dosiserhöhung sollte eine opioidinduzierte Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion oder Therapieüberprüfung kann notwendig sein. Schlafbezogene Atmungsstörungen: Opiode können zentrale Schlafapnoe und Hypoxämie verursachen. Das Risiko steigt dosisabhängig. Bei bestehender zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduktion der Gesamtdosis erwogen werden. Wechselwirkungen mit Gabapentinen: Die Kombination mit Gabapentin oder Pregabalin kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.
Pethidin	4.2 Dosierung und Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Arzneimittelabhängigkeit (Häufigkeit: nicht bekannt): Pethidin kann, auch bei therapeutischer Dosierung, eine Arzneimittelabhängigkeit verursachen. Das Risiko hängt von individuellen Faktoren, Dosis und Behandlungsdauer ab. Patienten müssen auf Suchtverhalten überwacht werden. Schlafbezogene Atmungsstörungen: Opiode können zentrale Schlafapnoe und Hypoxämie auslösen. Das Risiko steigt dosisabhängig. Bei bestehender zentraler Schlafapnoe sollte eine Dosisreduktion erwogen werden. Wechselwirkungen: Mit Gabapentinen (Gabapentin, Pregabalin): Gefahr von Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod. Mit Anticholinergika / anticholinergen Arzneimitteln: Verstärkte anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. durch trizyklische Antidepressiva, Antihis-

Tabelle 3 (Fortsetzung 6): Informationen zu geplanten Änderungen der Produktinformation aufgrund der Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR Single Assessment-Verfahren, PSUSA) durch den PRAC

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
		taminika, Antipsychotika, Muskelrelaxanzien, Parkinson-Medikamente). Leber- und Gallenerkrankungen: Pethidin kann Spasmen des Sphincter Oddi verursachen und damit das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis erhöhen. Vorsicht bei Patienten mit Gallenwegserkrankungen oder Pankreatitis. Hyperalgesie: Bei unzureichender Schmerzkontrolle trotz Dosiserhöhung ist eine opioi-dinduzierte Hyperalgesie möglich. Dann kann eine Dosisreduktion oder Therapieüberprüfung erforderlich sein.
Piretanid, Piretanid/Ramipril	4.4 Warnhinweise	Angioödem – Kopf, Hals oder Extremitäten: Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfs können jederzeit während der Therapie mit ACE-Hemmern auftreten. Bei Angioödem, die durch ACE-Hemmer induziert sind, kann die Anwendung von Epinephrin/Adrenalin unwirksam sein.
Ropinirol	4.8 Nebenwirkungen	Ergänzung der Nebenwirkung: Aggression.
DSM – Drug Safety Mail; PRAC – Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz		

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

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Friederike Sohns
Berlin

PD Dr. med. Martina Pitzer
Eltville

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy
Berlin

Vitamin-D-Intoxikation bei Säuglingen: BfR warnt vor Fehlanwendungen hochdosierter Präparate

Vitamin D gilt als essenzieller Nährstoff für das Wachstum und die Skelettentwicklung von Säuglingen, doch falsch dosierte oder ungeeignete Präparate können rasch zu einer gefährlichen Überversorgung führen.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) weist darauf hin, dass Vitamin-D-Intoxikationen bei Säuglingen zunehmend im Zusammenhang mit hochkonzentrierten Nahrungsergänzungsmitteln, Dosierungsfehlern und Produktverwechslungen auftreten. Besonders kritisch ist, dass bereits geringe Mengen oberhalb der empfohlenen Tagesdosis eine Hyperkalzämie auslösen können, die unbehandelt zu schweren, teils irreversiblen Komplikationen führt. Die klinischen Symptome reichen von Erbrechen, Trinkschwäche und Obstipation über Polyurie, Dehydratation bis hin zu Nephrokalzinosen. In schweren Fällen drohen dauerhafte Nierenschäden oder lebensbedrohliche Verläufe.

Als zentrale Fehlerquellen beschreibt das BfR die Verwendung nicht für Säuglinge geeigneter, hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel, die gleichzeitige Gabe mehrerer Vitamin-D-haltiger Produkte sowie Missverständnisse bei der Dosierung, etwa durch die Verwechslung von Tropfen und Millilitern. Auch eigenständige Hochdosierungen durch Eltern in der Annahme eines gesundheitlichen Zusatznutzens spielen eine Rolle. Das BfR empfiehlt daher, ausschließlich zugelassene Vitamin-D-Arzneimittel zur Rachitisprophylaxe zu verwenden, zusätzliche Nahrungsergänzungsmittel zu vermeiden und Dosierungsangaben sorgfältig zu prüfen. Bei Symptomen einer möglichen Hyperkalzämie sollte unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Insgesamt betont das BfR, dass die standardisierte Rachitisprophylaxe sicher ist und Intoxikationen nahezu ausschließlich durch Fehlanwendung oder ungeeignete Präparate entstehen (1).

Der Beitrag des BfR unterstreicht damit eindrücklich, dass Vitamin-D-Intoxikationen bei Säuglingen vor allem durch Fehlanwendungen hochdosierter oder ungeeigneter Präparate entstehen und eine frühzeitige Sensibilisierung von Eltern sowie Fachpersonal essenziell ist. Bereits in der AVP-Ausgabe 1/2025 wurde im Artikel „Vitamin D – bei Säuglingen schnell überdosiert“ auf diese Problematik hingewiesen und die Risiken einer Überdosierung im Säuglings- und Kleinkindalter ausführlich dargestellt (2).

Literatur

1 Bundesinstitut für Risikobewertung. Vitamin D-Vergiftung bei Säuglingen. Mitteilung Nr. 045/2026 vom 7.8.2026. Verfügbar unter: <https://www.bfr.bund.de/mitteilung/vitamin-d-vergiftung-bei-saeuglingen/>.

2 Dicheva-Radev S, Paulides M, Rascher W. Vitamin D – bei Säuglingen schnell überdosiert. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2025; 52(1):16–22.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Berlin

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

Die AkdÄ führt regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie und Arzneimittel(therapie)sicherheit durch. Diese Veranstaltungen werden mit Fortbildungspunkten anerkannt. Informationen dazu finden Sie unter:

<https://www.akdae.de/fortbildung>



Leitfaden der AkdÄ

Leitfäden der AkdÄ beinhalten kurz gefasste Darstellungen von evidenzbasierten Empfehlungen der AkdÄ zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie, die in interdisziplinären Arbeitsgruppen durch Experten der jeweils relevanten Fachgebiete erstellt werden. Alle Ausgaben finden Sie unter: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf>



Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehlern

Hier können Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) und Medikationsfehler (auch Verdachtsfälle) an die AkdÄ gemäß der Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte melden:

<https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung>



Newsletter der AkdÄ

Die AkdÄ versendet in unregelmäßigen Abständen **kostenfrei und unverbindlich** Informationen per E-Mail zu unterschiedlichen Themen. Sie können drei verschiedene Newsletterkategorien abonnieren:

- AkdÄ News: Aktivitäten, Termine und Publikationen (z. B. AVP-Artikel und -Hefte)
- Drug Safety Mail: Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Rote-Hand-Briefe)
- Neue Arzneimittel: Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln und neu zugelassenen Indikationen sowie zu Arzneimitteln nach der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA

Diese Newsletter können Sie hier abonnieren: <https://www.akdae.de/newsletter/anmeldung>



Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ als Fachausschuss der Bundesärztekammer (BÄK) unterstützt den Vorstand der BÄK in seiner Meinungsbildung zu arzneimittelpolitischen Fragen und nimmt Stellung zu Grundsatz- und Einzelfragen, die ihr vom Vorstand der BÄK vorgelegt werden. Dazu gehören u. a. Stellungnahmen:

- zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (§ 35a SGB V)
- zu Gesetzesentwürfen des Bundesministeriums für Gesundheit
- zu Methodik und Berichten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- zu Änderungsvorschlägen der Europäischen Kommission bezüglich Rechtsvorschriften sowie zu Verordnungen und Richtlinien des Europäischen Parlaments und des Europäischen Rates.

Die Stellungnahmen finden Sie unter: <https://www.akdae.de/stellungnahmen>



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

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. Bis zu 40 ordentliche und rund 120 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

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

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

Impressum

Herausgeber

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

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

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

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: avp@baek.de
Web: www.avponline.de
ISSN 0939-2017



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

Wir möchten darauf hinweisen, dass 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

