



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 52 – Ausgabe 1

April 2025



© Izzuan / Adobe Stock

MEDIKATIONSFEHLER ERKENNEN UND VERHINDERN

In dieser Ausgabe:

- Die Tücken der Digitalisierung
- Vitamin D – bei Säuglingen schnell überdosiert
- Medikationsfehler im Notfall: Gefahr für alle
- Das „Schweizer-Käse“-Modell: zum Tod von James Reason

EDITORIAL	
Die Tücken der Digitalisierung	3
THERAPIE AKTUELL	
Gicht: Was tun, wenn konventionelle Therapeutika versagen?	5
AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS	
Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen	9
ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET	
Vitamin D – bei Säuglingen schnell überdosiert	16
Diskussion zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen	23
EVIDENZBASIERTE MEDIZIN	
Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?	
Per-protocol, As-treated oder Intention-to-treat: Was machen wir mit den „Abtrünnigen“?	26
NEUE LEITLINIEN	
S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)	31
ARZNEIMITTELNUTZENBEWERTUNG	
Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Beteiligung der AkdÄ im Jahr 2024	34
NEBENWIRKUNGEN AKTUELL	
Akutes Nierenversagen und Elektrolytentgleisung unter Indapamid und Torasemid	39
NEBENWIRKUNGEN AKTUELL – INTERNATIONAL	
Internationale Berichte zu Nebenwirkungen	41
MEDIKATIONSFEHLER AKTUELL	
Medikationsfehler im Notfall: Gefahr für alle	43
RISIKOINFORMATIONEN	
Neue Arzneimittelrisiken: Informationen der AkdÄ	48
WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL	
Das „Schweizer-Käse“-Modell: zum Tod von James Reason	55

Die Tücken der Digitalisierung

Mit der Digitalisierung im Gesundheitswesen sollen Patientinnen und Patienten effizienter und vor allem sicherer versorgt werden. Die Grundidee ist gut und richtig, nur mit der Umsetzung hapert es teilweise. An den Schnittstellen werden gelegentlich Probleme sichtbar:

Eine 72-jährige Patientin stirbt an einer Überdosierung von Methotrexat, weil das Medikament nicht – wie in ihrem Fall bei rheumatoider Arthritis indiziert – einmal pro Woche, sondern einmal täglich verabreicht wurde. Wie konnte es dazu kommen?

Die Patientin wurde wegen einer Brustwirbelkörperfraktur zur Operation stationär aufgenommen, der Bundeseinheitliche Medikationsplan (BMP) digital eingelesen. Dabei wurde das Hinweisfeld aber nicht mit übernommen, in dem „einmal wöchentlich“ oder sogar nur ein Wochentag wie z. B. „Do“ (für Donnerstag) stand. So erhielt die Patientin das MTX täglich, was tragischerweise niemandem auffiel und schließlich zum Tod der Patientin führte (1).

Im BMP lässt sich die wöchentliche Einnahme leider nicht mit dem üblichen Viererschema darstellen, welches die Einnahmezeitpunkte morgens, mittags, abends und nachts umfasst. Um dennoch die wöchentliche Einnahme zu dokumentieren, wird häufig eine Kombination aus dem Viererschema und zusätzlichen Informationen im Hinweisfeld genutzt. Dies kann jedoch zu Informationsverlusten bei der Übertragung in Praxisverwaltungssysteme (PVS) oder Krankenhausinformationssysteme führen. Überprüft dann niemand die übertragene Medikation auf Plausibilität, kann es zu schwerwiegenden Fehlern, wie in diesem Falle geschehen, kommen.

Fachgesellschaften empfehlen zur Reduzierung von Medikationsfehlern bei komplexen Therapieschemata eine angepasste Darstellung im Medikationsplan sowie Warnfunktionen in den PVS und in der Apothekensoftware (2). Bereits 2022 thematisierten Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Deutscher Apothekerverband (DAV) das Problem in einem Arbeitspapier und stellten Lösungsansätze vor (3). Wertvolle Tipps zur Handhabung des Medikationsplans hat die KBV online veröffentlicht (4).

Es werden verschiedene Szenarien beschrieben, wie man damit umzugehen hat. Wie trägt man die Gabe einmal pro Woche ein? Wie werden Aufdosierungsschemata festgehalten? Wie verfährt man bei der Eintragung von Bedarfs- und Notfallmedikation? Auch wenn der erste Impuls ist, sich ein extra Feld für eine von der täglichen Gabe abweichende Dosierung zu wünschen, ist es nachvollziehbar, dass Dosierinformationen im BMP nicht auf verschiedene Felder verteilt werden sollten. Die Nutzung von Freitext im Hinweisfeld sollte vermieden und durch eine gebundene Zusatzzeile unter dem Medikament ersetzt werden, auch wenn hier noch Freitext notwendig ist. Grundsätzlich bleibt das Problem jedoch bestehen, dass unstrukturierte Daten wie Freitext nicht in allen Systemen automatisch verarbeitet werden. Hierfür müssen auch mit Blick auf die Einführung des digital gestützten Medikationsprozesses der elektronischen Patientenakte (ePA) Lösungen gefunden werden, weil auch in der für die ePA vorgesehenen Strukturierung von Arzneimittelinformationen unterschiedliche Möglichkeiten von Strukturierung und Freitext möglich sein werden.

Vieles wird durch die Digitalisierung vereinfacht: Die schlecht lesbare Handschrift der Verschreibenden kann glücklicherweise nicht mehr zu Fehlverordnungen führen. Die

Zieschang, M.

Literatur

1 Kassenärztliche Bundesvereinigung. Dosierungsfehler vermeiden: Hinweise zum Medikationsplan. Praxisnachrichten; Berlin, 6.2.2025. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/html/1150_73703.php.

2 Hüttemann D. Komplexe Dosierschemata besser im Medikationsplan abbilden. Pharmazeutische Zeitung online; 29.7.2024. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/komplexe-dosierschemata-besser-im-medikationsplan-abbilden-148905>.

3 Abbildung komplexer Dosierschemata im Bundeseinheitlichen Medikationsplan BMP – Problemdarstellung und Lösungsansätze. Arbeitspapier der AG BMP (BÄK, KBV, DAV); Berlin, 7.3.2022. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/docs/M39-Dosierschemata.pdf.

4 Kassenärztliche Bundesvereinigung. Medikationsplan. Berlin [Stand: 25.5.2025]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/medikationsplan.php>.

Medikationspläne können automatisch auf Interaktionsmöglichkeiten überprüft, umfangreiche Medikamentenpläne leicht per Barcode übernommen werden. Dies darf einen dann aber nicht dazu verleiten, diese gar nicht mehr zu überprüfen.

Auch bei der Signatur von eRezepten muss man, unterschreibt man einen Stapel Rezepte digital, wirklich jede Position noch einmal durchsehen. Oft ist die Medikamentenverwechslung nur einen Klick entfernt. Wir hatten über die tragische Verwechslung Cefaclor und Lomustin wegen ähnlich lautender Handelsnamen in AVP 1/24 berichtet (5).

Die Digitalisierung im Gesundheitswesen bietet große Chancen. Viele Vorgänge der modernen Medizin werden vereinfacht und effizienter. Viele Abläufe sind sicherer geworden. Man sollte dennoch auf die Tücken der EDV achten und auch gut automatisierte Prozesse immer wieder auf ihre Plausibilität überprüfen. Gerade bei den Schnittstellen im System ist erhöhte Aufmerksamkeit gefragt.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

5 Dicheva-Radev S, Köberle U, Vogt B, Lindner O, Rascher W. [Medikationsfehler und das „Schweizer Käse“-Modell: schwerwiegende Verwechslung](#). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2024; 51(1):28–31.

Wir danken herzlich Frau Birgit Vogt (Referentin Aktionsplan AMTS im Dezernat 6, BÄK) und Herrn Dr. Amin-Farid Aly (Ärztlicher Referent im Dezernat 5, BÄK) für ihre wertvollen Hinweise und fachliche Unterstützung beim Erstellen des Editorials.

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

Gicht: Was tun, wenn konventionelle Therapeutika versagen?

Gicht

Die chronische Gicht ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der es durch Überschreiten des Löslichkeitsproduktes der Harnsäure zum Ausfallen von Harnsäurekristallen im Gewebe und vor allem auch periartikulär kommt (1). Zugrunde liegt ein erhöhter Harnsäurespiegel. Dieser kann einerseits durch eine zu hohe Harnsäurebildung und andererseits durch eine verminderte Ausscheidung bedingt sein. Die Hyperurikämie als wesentlicher kausaler Faktor der Gicht hat zum Teil genetische Ursachen, wie Assoziationen von Risikogenvarianten in transkriptionellen Regulatoren von Harnsäuretransportproteinen mit dem Auftreten einer Gicht bzw. hohen oder niedrigen Harnsäurespiegeln zeigen (2). Die Auslösung eines Gichtanfalls wird durch erhöhten Anfall von Harnsäure und verminderte Ausscheidung begünstigt. Pathophysiologisch verläuft die Gicht in mehreren Stufen – der Hyperurikämie, der Ablagerung von Harnsäurekristallen im Gewebe, dem akuten Gichtanfall und der Ausbildung von Tophi als Zeichen der chronischen Gicht.

Harnsäure ist das Endprodukt des Purinabbaus. Purinreiche Kost (Abbildung 1), Alkohol oder Fruktose-Aufnahme, die den Abbau von Purinen begünstigen, erhöhen den Harnsäurespiegel. Auch klinische Konditionen mit hohem Zellumsatz, wie myeloproliferative Erkrankungen oder Psoriasis können den Harnsäurespiegel erhöhen. Die Harnsäureausscheidung wird durch Transporterproteine in der Niere und im Darm kontrolliert. Insulin und bestimmte Diuretika (Furosemid) vermindern die Ausscheidung.

Syrbe, U.

Literatur

- 1 Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet* (London, England) 2021; 397(10287):1843–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9.
- 2 Tin A, Marten J, Halperin Kuhns VL, Li Y, Wuttke M, Kirsten H et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels. *Nat Genet* 2019; 51(10):1459–74. doi: 10.1038/s41588-019-0504-x.



Abbildung 1: Purinreiche Kost: (rotes) Fleisch, Fisch, Schalentiere, Bohnen, Erbsen, Linsen, Spinat, Pilze, gesüßte Limonaden, Fruchtgetränke, Bier und andere alkoholhaltige Getränke.

Die Ablagerung von Harnsäurekristallen periartikulär und im Gewebe ist Voraussetzung für die Manifestation einer klinischen Gicht. Nur ca. 25 % aller Patienten mit Hyperurikämie zeigen eine Ablagerung von Harnsäurekristallen im Gewebe. Im Rahmen eines Gicht-

anfalls kommt es zur Aktivierung von Makrophagen und Monozyten mit Aktivierung des NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3)-Inflammasoms und folgender Freisetzung von IL-1 β . IL-1 β löst dann über Bindung an seinen Rezeptor eine inflammatorische Kaskade aus. Da die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms, einem intrazellulären Proteinkomplexes, mehrstufig erfolgt, führt die alleinige Ablagerung von Harnsäurekristallen nicht zwangsläufig zum klinischen Gichtanfall. Die Bildung von Tophi ist Ausdruck einer fortgeschrittenen Gicht. Der Tophus entspricht einer granulomatösen, chronischen Entzündung. Knochenerosionen werden begünstigt durch Osteoklastenaktivierung und Suppression von Osteoblasten.

Behandlungsoptionen und -ziele

Ziel der Behandlung des akuten Gichtanfalls ist die Kontrolle von Schmerz und akuter Entzündung. Es kommen niedrig dosiertes Colchicin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und orales Prednisolon zum Einsatz. Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden Gichtanfällen, Ineffektivität oder Kontraindikationen für die konventionellen Therapeutika sind Interleukin-1-Inhibitoren vorbehalten. Sowohl Canakinumab als auch Anakinra sind effektiv (3, 4); jedoch ist nur Canakinumab für die Behandlung der Gichtarthritis zugelassen.

Das Langzeitmanagement der Gichtarthritis ist auf eine Reduktion der Harnsäuredeposition gerichtet. Ziel ist die Reduktion des Harnsäurespiegels auf unter 6 mg/dl (0,36 mmol/l). Bei Patientinnen und Patienten mit sehr hohen Harnsäurewerten bzw. mit Tophi sollte der Harnsäurespiegel unter 5 mg/dl (0,30 mmol/l) oder weniger reduziert werden.

Die harnsäuresenkende Therapie der ersten Wahl sind Urikostatika – insbesondere **Allopurinol** – ein Purin-basierter Xantinoxidase-Hemmer, der die Produktion von Harnsäure hemmt. Die meisten Patientinnen und Patienten erreichen den Zielspiegel mit einer Allopurinol-Monotherapie. Limitierend ist die Entwicklung einer Überempfindlichkeit in 1–2 % der Fälle mit Hautausschlag und in seltenen Fällen Stevens-Johnson-Syndrom. Die Entwicklung eines Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom wird begünstigt durch eine koexistente chronische Nierenerkrankung, Diuretika-Einnahme und Start mit hoher Allopurinol-Dosis. Die Startdosis sollte bei 100 mg/Tag liegen und kann bis auf max. 800 mg erhöht werden. Meist sind 400 mg/Tag nötig, um einen Zielspiegel von 0,36 mmol/l zu erreichen (5).

Febuxostat ist ein nicht Purin-basierter Xantinoxidase-Hemmer. Er wird zur Reduktion des Harnsäurespiegels in einer Dosis von 40–80 mg/Tag eingesetzt. Auch für Febuxostat sind Hypersensitivitätsreaktionen und Leberenzym erhöhungen beschrieben. In einer von der FDA geforderten Postmarketingstudie zur kardiovaskulären Sicherheit wurden Allopurinol (bis 600 mg/Tag) und Febuxostat (bis 80 mg/Tag) bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen untersucht (6). In dieser Studie waren Raten kardiovaskulärer Ereignisse unter Allopurinol und Febuxostat gleich, im Febuxostat-Arm waren jedoch die Gesamtsterblichkeit und die kardiovaskuläre Mortalität signifikant höher. Die Mechanismen sind unklar, noch dazu, da die Mortalität zu Zeiten auftrat, als die Medikation nicht mehr eingenommen wurde. Eine von der EMA beauftragte Studie an 6128 Patienten mit Gicht im Alter > 60 Jahre und mit mindestens einem Risikofaktor zeigte kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol (7).

3 Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimson A et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(11):1839–48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.

4 Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019. doi: 10.1093/rheumatology/key402.

5 Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, Horne A, Frampton C, Tan P et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(9): 1522–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872.

6 White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018; 378(13):1200–10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.

7 Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2020; 396(10264):1745–57. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.

Bei unzureichender Wirksamkeit der Xantinoxidase-Hemmer oder Unverträglichkeit besteht die Möglichkeit des urikosurischen Therapieansatzes. **Urikosurika** umfassen Probenecid und Benzbromaron. Diese können als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Xantinoxidase-Hemmer eingesetzt werden. Nierensteine können als Nebenwirkung auftreten, es sollte auf eine Trinkmenge von 2 l/Tag geachtet werden. Benzbromaron kann Leberwerterhöhungen verursachen; regelmäßiges Monitoring ist notwendig.

Behandlungsentscheidung

In der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Gicht“, die 2024 von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) federführend erstellt wurde, wird als Erstlinientherapie eine Therapie mit einem Xantinoxidase-Hemmer – entweder Allopurinol oder Febuxostat – empfohlen (8).

In der Versorgungspraxis wird meist Allopurinol auf Grund der geringeren Kosten als Erstlinientherapie eingesetzt (siehe Tabelle 1). Febuxostat kommt – aufgrund der höheren Kosten – zum Einsatz bei Zustand nach Hypersensitivität auf Allopurinol und bei deutlicher Nierenfunktionsstörung, da diese die Entwicklung von Hypersensitivitätsreaktionen begünstigen kann. Außerdem kann Febuxostat eingesetzt werden bei Nichterreichen des Harnsäure-Zielspiegels unter Allopurinol. Febuxostat scheint effektiver in der Senkung des Harnsäure-Spiegels als Allopurinol zu sein (9).

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten der Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Gicht

Wirkstoff	Dosierung ¹	Kosten pro Jahr ²
Xantinoxidase-Hemmer		
Allopurinol	300 mg bis 800 mg/d	55,41–204,40 €
Febuxostat	80 bis 120 mg/d	434,26 € 426,14 € ³
Urikosurika		
Benzbromaron	50–100 mg/d	90,12–180,24 € ⁴
Probenecid	2 x 500 mg/d	516,11 € ⁵

Stand Lauer-Taxe: 01.02.2025.
¹ Dosierung gemäß aktueller Fachinformation;
² Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates ohne Parallel- und Reimporte;
³ Jahrestherapiekosten sind bei der Dosierung von 120 mg/d niedriger;
⁴ nur ein Präparat auf dem Markt erhältlich; ⁵ nur drei Präparate auf dem Markt erhältlich.

Bei unzureichender Harnsäuresenkung oder Unverträglichkeit können als Zweitlinientherapie Urikosurika zum Einsatz kommen. Urikosurika umfassen Probenecid und Benzbromaron. Für das in Deutschland häufiger angewendete Benzbromaron konnte gezeigt werden, dass die Monotherapie gleiche Wirksamkeit hat wie Allopurinol (10). Bei Kombination ist ein additiver Effekt zu erwarten. Urikosurika sind kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung, Nierensteinanamnese oder mit vermehrter (endogener) Harnsäureproduktion (z. B. unter Chemotherapie oder bei den seltenen erblich bedingten Stoffwechselstörungen mit erhöhter Harnsäurebildung).

Inwiefern eine konsequente Harnsäuresenkung im Sinne eines **Treat-to-Target**-Ansatzes streng verfolgt werden soll, wird in der oben genannten S3-Leitlinie, die neben der DGRh unter Mitwirkung weiterer Fachgesellschaften entstand, diskutiert (8). Die DGRh unter-

8 Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. Diagnostik und Therapie der Gicht. S3-Leitlinie. AWMF-Registernummer 060-005; Version 2.0; Stand: 27.8.2024. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-005>.

9 Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59(11):1540–8. doi: 10.1002/art.2209.

10 Reinders MK, Haagsma C, Jansen TLTA, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MAFJ et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):892–7. doi: 10.1136/ard.2008.091462.

stützt die Strategie der konsequenten Harnsäuresenkung und führt Studien zum Beispiel für Allopurinol an, die eine Reduktion von Gichtanfällen unter stringenter Harnsäuresenkung zeigen (11). Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) sahen in den Studien keine ausreichende Evidenz und eine Gefahr der Überversorgung von Patienten mit der Gefahr vermehrter therapieassoziierter Nebenwirkungen.

Fazit für die Praxis

Zur Behandlung der chronischen Gicht stehen derzeit insbesondere die Xantinoxidase-Hemmer Allopurinol und Febuxostat zur Verfügung. Als Alternative bei unzureichender Wirksamkeit der Xantinoxidase-Hemmer oder Unverträglichkeit besteht die Möglichkeit des urikosurischen Therapieansatzes mit Probenecid und Benzbromaron.

Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- 11 Dalbeth N, Billington K, Doyle A, Frampton C, Tan P, Aati O et al. Effects of Allopurinol Dose Escalation on Bone Erosion and Urate Volume in Gout: A Dual-Energy Computed Tomography Imaging Study Within a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(10):1739–46. doi: 10.1002/art.40929.

Prof. Dr. med. Uta Syrbe, Berlin

Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen

Grundlage dieses Artikels ist die Publikation „Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (III) Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie“, die 2020 im Bundesgesundheitsblatt erschienen ist (1), ergänzt durch aktuelle Empfehlungen der STIKO.

Circa vier Millionen Menschen in Deutschland sind oder waren einmal in ihrem Leben an Krebs erkrankt (2). Neben transplantierten Patienten sind diese Patienten besonders empfänglich gegenüber Infektionserregern. Impfungen gehören zu den effektivsten Maßnahmen zur Verhinderung viraler oder bakterieller Infektionskrankheiten. Neben der Impfung des Einzelnen ist auch der Gemeinschaftsschutz wichtig. Selbst wenn einzelne Erkrankte unter antineoplastischer Therapie (wie z. B. konventionelle zytostatische Therapie, sogenannte „Chemotherapie“, siehe Hinweis am Seitenrand) keinen ausreichenden Impfschutz erlangen, können sie von einer Herdenimmunität profitieren, da Kontaktpersonen seltener erkranken und die Patienten dadurch weniger wahrscheinlich angesteckt werden können.

An Krebs erkrankte Patienten, die sich einer antineoplastischen Therapie unterziehen müssen, sind besonders anfällig für Infektionen. In dieser Zeit ist allerdings auch wegen der verminderten Immunabwehr mit einem verminderten Ansprechen auf Impfungen zu rechnen. Krebspatienten sind eine sehr heterogene Krankheitsgruppe, ebenso wie die verschiedenen antineoplastischen Therapien sehr unterschiedlich sein können. Die folgenden praktisch orientierten Hinweise versuchen einen Kompromiss zwischen einer möglichst frühen Impfung, damit ein möglichst früher Impfschutz erreicht wird und einer möglichst späten Impfung, damit ein Impferfolg möglichst wahrscheinlich wird, zu finden.

Allgemeine Grundsätze

Die individuell durchgeführte antineoplastische Therapie bestimmt gemeinsam mit der Grunderkrankung den Grad der Immunschwäche des Patienten. Daher ist jede Impfempfehlung auf den jeweiligen Patienten individuell abzustimmen. Prinzipiell gilt: je stärker die antineoplastische Therapie, desto wichtiger ist der Impfschutz. Vor einer geplanten antineoplastischen Therapie sollte der Impfschutz der Patientin überprüft werden, möglichst gemeinsam mit dem Impfschutz von engen Kontaktpersonen. Impfungen sollten immer in enger Absprache mit den onkologisch Behandelnden oder dem onkologischen Zentrum erfolgen. Es sollten möglichst konventionelle Impfschemata verwendet werden, keine schnellen Impfschemata, um eine große Ansprechrate zu erreichen.

Nach antineoplastischer Therapie wird eine einmalige „Wiederholungsimpfung“ empfohlen. Man versteht darunter die einmalige Gabe einer Impfdosis bei zuvor abgeschlossener Grundimmunisierung unabhängig von vorangegangenen Auffrischimpfungen. Bisher nicht durchgeführte Grundimmunisierungen sollten nach antineoplastischer Therapie nachgeholt werden. Auch wenn die Subpopulationen der Immunzellen unterschiedlich lang brauchen, um sich nach antineoplastischer Therapie zu erholen, geht man im klini-

Zieschang, M.

Held, T.

Die Therapielandschaft hämatologischer und onkologischer Erkrankungen unterliegt seit Jahren einem raschen Wandel mit einem großen Zuwachs an verschiedenen Substanzklassen, die neben der konventionellen zytostatischen Therapie (sogenannte „Chemotherapie“) eingesetzt werden. Die größte Evidenz besteht zu Impfungen nach Chemotherapie. Der Begriff „antineoplastische Therapie“ umfasst in diesem Beitrag daher die klassische zytostatische Chemotherapie, schließt aber auch weitere Substanzklassen ein.

Literatur

- 1 Laws H-J, Baumann U, Bogdan C, Burchard G, Christopheit M, Hecht J et al. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (III) Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020; 63(5):588–644. doi: 10.1007/s00103-020-03123-w.
- 2 Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin; 2016.

schen Alltag davon aus, dass Patienten ab etwa drei Monaten nach erfolgreicher antineoplastischer Therapie als immunkompetent angesehen werden können und eine ausreichende Impfantwort zu erwarten ist.

Impfen bei Gabe von Immunglobulinen und anderen Produkten

Um den Impferfolg nicht zu gefährden, sollte man nach Masern-Mumps-Röteln (MMR)- bzw. Varizellen-Impfungen Blutprodukte erst nach drei Wochen geben, wenn es die klinische Situation erlaubt. Falls in diesem Zeitraum die Gabe eines Blutproduktes erforderlich ist, sollte die Impfung wiederholt werden. Dabei sollte der regulär zu empfehlende Abstand von drei bis acht Monaten (je nach Blutprodukt) zwischen Blutproduktgabe und MMR- bzw. Varizellen-Impfung eingehalten werden. So ist der empfohlene Abstand nach Gabe von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten oder von Fresh Frozen Plasma drei Monate, da sonst die Gefahr besteht, dass die Impfung nicht wirksam ist.

Für den attenuierten nasalen Lebendinfluenza-Impfstoff, den oralen Rota-Virus- oder den Gelbfieber-Impfstoff müssen keine Zeitabstände eingehalten werden. Dies wird begründet durch den stetigen Antigenshift und -drift von Influenzaviren, die Übertragung von Rota-Virus-Antikörper durch die Plazenta und die geringe Menge an Gelbfieber-Antikörpern in der europäischen Bevölkerung. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Impfantwort nicht negativ beeinflusst wird.

Für die Impfungen mit Totimpfstoffen sind keine Mindestabstände zu beachten.

Impfen bei der Gabe immunmodulatorischer Medikamente

Zu den immunmodulatorischen Medikamenten gehören u. a. CD20-Antikörper wie Rituximab, Checkpoint-Inhibitoren (wie u. a. Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab) und Tyrosinkinaseinhibitoren (inklusive JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib und Upadacitinib). Informationen zu Impfungen unter anderen immunmodulatorischen Therapeutika (z. B. Glukokortikoiden, Methotrexat, Mycophenolatmophetil, Leflunomid, Calcineurininhibitoren, TNF- und Interleukin-Inhibitoren, Mitoxantron oder Alemtuzumab) findet man unter (3).

Impfen bei Anti-CD20-Antikörper-Therapie

Tot- bzw. Lebendimpfstoffe können vier bis sechs Wochen vor Beginn einer Therapie verabreicht werden. Unter Therapie sind Impfungen nicht wirksam, Lebendimpfstoffe sind kontraindiziert. Nach Anti-CD20-Antikörper-Therapie können Lebendimpfstoffe erst nach normalisierter B-Lymphozytenzahl wieder gegeben werden. Man kann erst dann auch wieder von einer ausreichenden Impfantwort auch bei Totimpfstoffen ausgehen. Eine Ausnahme ist der Influenza-Totimpfstoff, der auch während einer Therapie verabreicht werden kann.

Sollte kurz vor Gabe eines CD20-Antikörpers eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff durchgeführt worden sein, ist die prophylaktische Gabe von Immunglobulinen oder Aciclovir bei durchgeführter Varizellen-Impfung zu überlegen.

Impfen bei Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Studiendaten zu Impfungen liegen fast ausschließlich für den Influenza-Totimpfstoff vor. Zusammenfassend wird empfohlen, alle erforderlichen Impfungen mit Totimpfstoffen

Lebendimpfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen enthalten attenuierte, sich replizierende Impfviren. Da die Immunantwort hierbei von der Replikation der Impfviren abhängig ist, ist der Impferfolg unsicher, wenn die Replikation des Impfvirus durch zeitnahe Gabe eines Blutproduktes und darin enthaltene Antikörper beeinflusst wird.

3 Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C et al. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunerkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz 2019; 62(4):494–515. doi: 10.1007/s00103-019-02905-1.

zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchzuführen. Die Applikation von Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden.

Impfen bei Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren

Tyrosinkinase-Inhibitoren sind eher geringgradig immunsuppressiv. Daher ist anzunehmen, dass sie auch nur wenig die Impfantwort beeinflussen. Lebendimpfstoffe sind demgegenüber bei Tyrosinkinase-Inhibitoren, die direkt in das Immunsystem eingreifen (BCR-ABL-Inhibitoren wie Bosutinib, Dasatinib und Imatinib, BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib und Zanubrutinib, JAK-Inhibitoren wie Baricitinib, Tofacitinib und Upadacitinib), kontraindiziert.

Impfen bei Therapie mit mTOR-Inhibitoren

Bei der Behandlung mit mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und Temsirolimus wird generell von einer ausreichenden Impfantwort ausgegangen.

Bestimmungen der Antikörpertiter

Für die meisten Impfungen sind keine serologischen Werte – keine Antikörper-Konzentrationen – definiert, die als Korrelat für einen Schutz vor einer Erkrankung herangezogen werden können. Weiterführende Informationen zu Testverfahren und Interpretationsmöglichkeiten von serologischen Schutzkorrelaten findet man unter (4). Zur Kontrolle des Impf Erfolges werden nach Hepatitis-B-Impfung die Antikörper gegen Hepatitis-B-surface-Antigen (Anti-HBs-Wert) vier bis acht Wochen nach erfolgter Impfung untersucht. Je nach persönlichem Risiko für eine Hepatitis-B-Infektion werden verschiedene Anti-HBs-Werte als Korrelat für einen ausreichenden Schutz vor einer natürlichen Infektion angesehen:

- Bei Patienten mit **erhöhtem** Hepatitis B-Expositionsrisiko (z. B. Personen mit Dialysebehandlung, mit Hepatitis B-infiziertem Spenderorgan, mit Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft, mit Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko, i.v. Drogenkonsumierende) sollte ein Anti-HBs-Wert ≥ 100 IE/l angestrebt werden. Eine Anti-HBs-Kontrolle sollte alle zehn Jahre durchgeführt werden mit einer Auffrischimpfung, wenn Anti-HBs < 100 IE/l sind.
- Bei Patienten mit **niedrigem** Hepatitis B-Expositionsrisiko wird ein Anti-HBs-Wert von ≥ 10 IE/l als ausreichend angesehen. Der Anti-HBs-Wert sollte alle zehn Jahre kontrolliert und ab einem Anti-HBs-Wert < 10 IE/l eine Auffrischimpfung mit anschließend erneuter Anti-HBs-Wert-Kontrolle durchgeführt werden.

Vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie oder Organtransplantation sollte der Varizellen-Serostatus erhoben werden. Bei Seronegativität sollte, sofern keine Kontraindikation für eine Impfung mit dem Lebendimpfstoff besteht, eine zweimalige Varizellenimpfung durchgeführt werden.

Bei Reisen mit besonders hohem Expositions- und Infektionsrisiko kann bei immundefizienten Personen in Einzelfällen eine serologische Erfolgskontrolle nach Impfung sinnvoll sein z. B. FSME, Hepatitis A, Japanische Enzephalitis, Meningokokken der Serogruppe A, C, W, Y, Tollwut und Gelbfieber.

⁴ Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen(I) Grundlagenpapier. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2017; 60(6):674–84. doi: 10.1007/s00103-017-2555-4.

Impfung von Kontaktpersonen

Kontaktpersonen von Patienten mit antineoplastischer Therapie sollten gemäß STIKO-Empfehlungen geimpft sein. Insbesondere wichtig ist der Schutz gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen. Eine Auffrischung der Impfung gegen Pertussis wird alle zehn Jahre empfohlen; Influenza-Impfungen sollen jährlich mit einem Totimpfstoff erfolgen.

Impft man Kontaktpersonen mit Lebendimpfstoffen, ist theoretisch eine Übertragung der Impfviren denkbar. Eine Virusübertragung, ohne dass ein Impfxanthem aufgetreten ist, wird jedoch als unwahrscheinlich angesehen. Bei MMR-Impfungen ist kein Übertragungsrisiko bekannt. Bei Rotaviren sind Übertragungen aufgetreten, allerdings ohne Krankheitswert. Beim Windelwechsel ist dennoch auf eine sorgfältige Händehygiene zu achten.

Impfen nach antineoplastischer Therapie

Nach abgeschlossener antineoplastischer Therapie sollen die Patienten eine Wiederholungsimpfung (einfache Dosis des Impfstoffs nach früher erfolgter Grundimmunisierung bzw. Auffrischungsimpfungen) erhalten.

Impfen bei autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation (SZT)

Nach erfolgter SZT muss eine erneute Grundimmunisierung durchgeführt werden. Prinzipiell sollten Impfstoffe mit erhöhtem Antigengehalt verwendet werden. Vor Einleitung einer antineoplastischen Therapie sollten Impflücken geschlossen werden. Die Gabe von Totimpfstoffen ist bis zwei Wochen vor Chemotherapie möglich. Lebendimpfstoffe sollten spätestens vier Wochen vor Beginn einer antineoplastischen Therapie verabreicht werden. Influenza-Totimpfstoffe können auch während einer Therapie zu Beginn des Therapiezyklus gegeben werden.

Eine postexpositionelle Immunprophylaxe (PEP) mit Totimpfstoffen (gegen Tetanus, Diphtherie, Hepatitis A/B, Meningokokken ACWY/B, Tollwut oder Poliomyelitis) kann ohne Sicherheitsbedenken zu jedem Zeitpunkt gegeben werden. Allerdings ist mit einer wirksamen Immunantwort erst drei bis sechs Monate nach antineoplastischer Therapie bzw. nach Stammzelltransplantation zu rechnen.

PEP mit Lebendimpfstoffen sollte frühestens drei Monate nach antineoplastischer Therapie und frühestens 24 Monate nach Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

Nach relevantem Masernkontakt sollte eine passive Immunisierung mittels Gabe von polyvalenten Immunglobulinen möglichst innerhalb von sechs Tagen erfolgen. Eine postexpositionelle passive Impfung gegen Röteln kann innerhalb von fünf Tagen erwogen werden; gegen Mumps wird dies aufgrund fehlender Effektivität nicht empfohlen. Die Gabe von Varizella-Zoster-Immunglobulin sollte ebenfalls innerhalb von fünf Tagen nach Kontakt erfolgen.

In der Tabelle 1 sind die Empfehlungen der STIKO zu Impfungen bei Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie und/oder nach autologer Stammzelltransplantation zusammengefasst. Informationen zu von der STIKO empfohlenen Impfungen bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie und/oder autologer Stammzelltransplantation findet man unter (1).

Tabelle 1: Empfehlungen der STIKO zu Impfungen bei Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie und/oder nach autologer Stammzelltransplantation (modifiziert nach (1))

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung	Serologische Prüfung der Antwort
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe		
Onkologische Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie				
Vor antineoplastischer Therapie	Wenn möglich Impfvlücken schließen	Wenn möglich Impfvlücken schließen	Totimpfstoffe Bis 2 Wochen vor Einleitung der Therapie Lebendimpfstoffe Bis 4 Wochen vor Einleitung der Therapie	
Unter antineoplastischer Therapie/Erhaltungstherapie	Tetanus^a, Diphtherie^a, Pertussis^a, Poliomyelitis^a, Hib^{ab}, Hepatitis B^a, Hepatitis A^c Grundimmunisierung oder Auffrischung durchführen bzw. vervollständigen	Kontraindiziert nur passive Immunisierung möglich	Totimpfstoffe Möglichst zu Beginn der antineoplastischen Therapie / nach dem ersten Zyklus	Anti-HBs 4 bis 8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis
	Pneumokokken^d, sequenziell Grundimmunisierung oder Auffrischung durchführen bzw. vervollständigen. ab ≥ 18 Jahre: Impfung mit PCV20			
	Influenza Jährlich			
	RSV^e <i>Personen ab 60 Jahre:</i> einmalige Impfung möglichst vor Beginn der RSV-Saison mit einem proteinbasierten RSV-Impfstoff			
Nach antineoplastischer Therapie	Tetanus^a, Diphtherie^a, Pertussis^a, Hib^{af}, Hepatitis B^a, Hepatitis A^g Bei vollständiger Grundimmunisierung eine Impfstoffdosis oder Grundimmunisierung vervollständigen / durchführen	Masern, Mumps, Röteln, Varizellen Bei vollständiger Grundimmunisierung eine Impfstoffdosis	Totimpfstoffe Ab 3 Monate nach Ende der antineoplastischen Therapie. Lebendimpfstoffe Ab 6 Monate nach Ende der antineoplastischen Therapie	Anti-HBs 4 bis 8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis
	Pneumokokken^d, sequenziell Grundimmunisierung oder Auffrischung durchführen bzw. vervollständigen			
	Meningokokken Bei vollständiger Grundimmunisierung Impfung mit je einer Impfstoffdosis Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und Meningokokken-B-Impfstoff oder Grundimmunisierung vervollständigen / durchführen			

Tabelle 1 (Fortsetzung 1): Empfehlungen der STIKO zu Impfungen bei Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie und/oder nach autologer Stammzelltransplantation (modifiziert nach (1))

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung	Serologische Prüfung der Antwort
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe		
Onkologische Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie				
Nach antineoplastischer Therapie	Influenza Jährlich			
	HPV Bei vollständiger Grundimmunisierung: eine Impfstoffdosis Keine/unvollständige Grundimmunisierung: individuell erwägen (Off-Label-Use)			
	FSMEⁱ Bei vollständiger Grundimmunisierung eine Impfstoffdosis oder Grundimmunisierung vervollständigen / durchführen			
	Herpes zoster Wenn keine Immunisierung vor antineoplastischer Therapie erfolgt ist: 2 Impfstoffdosen			
	RSV^e <i>Personen ab 60 Jahre:</i> einmalige Impfung möglichst vor Beginn der RSV-Saison mit einem proteinbasierten RSV-Impfstoff			
Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)				
Nach autologer SZT	Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Hib, Hepatitis B Grundimmunisierung mit höherem Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussis-Antigengehalt ^h	Masern, Mumps, Röteln Grundimmunisierung mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen Varizellen Immunität überprüfen; Bei Seronegativität: 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen	Totimpfstoffe Ab 6 Monaten nach SZT <i>Ausnahmen:</i> Influenza ab 3 Monate, Herpes-zoster-Totimpfstoff ab 2 Monate; Meningokokken ACWY/B, HPV, FSME, Hepatitis A: 12 Monate nach SZT Lebendimpfstoffe ab 24 Monaten nach SZT (Expertensicht) Lebendimpfstoffe Ab 24 Monate nach autologer SZT < 24 Monate nach autologer SZT nur Ig-Gabe oder antivirale Therapie möglich	Anti-HBs 4 bis 8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis
	Hepatitis Aⁱ Grundimmunisierung mit 2 bis 3 Impfstoffdosen, je nach Impfbeginn			

Tabelle 1 (Fortsetzung 2): Empfehlungen der STIKO zu Impfungen bei Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie und/oder nach autologer Stammzelltransplantation (modifiziert nach (1))

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung	Serologische Prüfung der Antwort
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe		
Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)				
Nach autologer SZT	Pneumokokken^d, sequentiell Grundimmunisierung durchführen			
	Meningokokken ACWY und B Grundimmunisierung mit 3 Impfstoffdosen MenACWY bzw. MenB (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 2, 6 Monate)			
	Influenza Jährlich, solange immunsupprimiert Bei der ersten Impfung nach autologer SZT 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen erwägen			
	HPV Individuell erwägen (Off-Label-Use)			
	FSME^e Grundimmunisierung mit altersentsprechendem Impfstoff			
	Herpes zoster 2 Impfstoffdosen im Abstand von 2–6 Monaten			
	RSV^e <i>Personen ab 60 Jahre:</i> einmalige Impfung möglichst vor Beginn der RSV-Saison mit einem proteinbasierten RSV-Impfstoff			

^a Penta-/hexavalente Kombinationsimpfstoffe erwägen (DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HepB; Off-Label-Use).
^b Hib, wenn monovalent geimpft: 2 Impfstoffdosen im Abstand von 3 Monaten.
^c Bei vorliegender Indikation, 3 Impfstoffdosen (2 Impfstoffdosen am gleichen Tag oder im Abstand von 4 Wochen, 3. Impfstoffdosis nach ≥ 6 Monaten).
^d Aktualisiert nach *Epidemiologisches Bulletin* 39/2023: wenn in der Vergangenheit bereits eine sequenzielle Impfung (PCV13 + PPSV23) erfolgt ist, in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20. Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von 1 Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen.
^e Aktualisiert nach *Epidemiologisches Bulletin* 4/2025: Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit schweren Ausprägungen von chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane, chronischen Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen, hämato-onkologischen Erkrankungen, Diabetes mellitus (mit Komplikationen), einer chronischen neurologischen oder neuromuskulären Erkrankung oder einer schweren angeborenen oder erworbenen Immundefizienz und Standardimpfung für alle Personen ≥ 75 Jahre; keine Daten zur Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen.
^f Wenn monovalent geimpft: 1 Impfstoffdosis im Abstand von 3 Monaten.
^g Bei vorliegender Indikation, 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 6 Monaten.
^h Kombinationsimpfstoffen (ggf. Off-Label-Use): 4 Impfstoffdosen (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 1, 1, 10 Monate); wenn Hepatitis B monovalent geimpft wird, alters entsprechenden Impfstoff verwenden
ⁱ Bei vorliegender Indikation.
 Anti-HBs: Antikörper gegen Hepatitis B-surface-Antigen; FSME: Frühsommermeningoenzephalitis; Hib: Haemophilus influenzae Typ b; HPV: humanes Papillomvirus; Ig: Immunglobulin; MenACWY: quadrivalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff der Serogruppen A, C, W, Y; MenB: Meningokokken B-Impfstoff; MenC: Meningokokken C; PCV13: 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff; PCV20: 20-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff; PPSV23: 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

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

PD Dr. med. Thomas Held, Berlin

Vitamin D – bei Säuglingen schnell überdosiert

Der AkdÄ wurde der Fall eines sechs Monate alten Säuglings gemeldet, bei dem die Eltern über längere Zeit etwa 5 Tropfen Vigantol Öl täglich verabreichten, statt der verordneten Dosierung von einem Tropfen täglich zur Rachitisprophylaxe. Als sie nach einer erneuten Verordnung in der Kinderarztpraxis fragten, fiel auf, dass die erste Packung viel zu schnell aufgebraucht worden war. Die Überdosierung blieb ohne akuten Schaden für das Kind.

Akzidentelle Überdosierungen von Vitamin D3 (Cholecalciferol; hier kurz Vitamin D) bei Kindern und Erwachsenen werden häufig an die AkdÄ gemeldet (1–3) und können schwerwiegende Folgen für die Patientinnen und Patienten haben.

Vitamin-D-Gabe zur Rachitisprophylaxe

Vitamin D ist essenziell für die Knochengesundheit u. a. durch die Aufrechterhaltung des physiologischen Kalziumspiegels im Serum. Vitamin-D-Mangel bei Erwachsenen kann zu Osteoporose und Osteomalazie führen. Wenn die endogene Produktion nicht ausreicht (z. B. bei mangelnder UV-Bestrahlung), können Cholecalciferol (Vitamin D3) oder Ergocalciferol (Vitamin D2) oral eingenommen werden (4).

Es wird geschätzt, dass die Vitamin-D-Versorgung in Deutschland zu 80–90 % über die endogene Synthese in der Haut erfolgen kann, wenn ein regelmäßiger Aufenthalt im Freien mit ausreichenden Partien unbedeckter Haut gegeben ist. Auch wenn in den Wintermonaten die Synthese von Vitamin D nur eingeschränkt möglich ist, kann Vitamin D im Fettgewebe und der Skelettmuskulatur gespeichert werden und zur Aufrechterhaltung der Vitamin-D-Serumkonzentration im Winter beitragen (4).

Ein, zwei oder sogar vier Jahre supplementieren?

Säuglinge sollten nicht der direkten Sonnenbestrahlung ausgesetzt werden, weil sich ihr hauteigener UV-Schutzmechanismus erst noch entwickeln muss. Zur Rachitisprophylaxe bei gestillten und nicht gestillten Säuglingen soll Vitamin D verabreicht werden. Die S1-Leitlinie „Vitamin-D-Mangel-Rachitis“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. empfiehlt die Gabe von mindestens 500 I.E. pro Tag im 1. Lebensjahr (5, 6). Bei Risikogruppen, zu denen u. a. Menschen mit chronischen Erkrankungen, Menschen mit dunklem Hautkolorit sowie Kinder/Jugendliche mit antiepileptischer Therapie gezählt werden, wird generell eine tägliche Einnahme von 1000 I.E./Tag empfohlen. Ausschließlich gestillte Säuglinge sollten laut Leitlinie mindestens bis zum 2. Lebensjahr 500 I.E./Tag erhalten. Die Vitamin-D-Prophylaxe soll in der 1. Lebenswoche beginnen und für die Dauer der ersten 12 bis 18 Lebensmonate (bis zum zweiten vom Kind erlebten Frühsommer) fortgeführt werden, um eine altersentsprechende Mineralisation des Skelettsystems zu fördern und der Entstehung einer Rachitis vorzubeugen (5, 6). Herbst- und Winterkinder sollen daher etwa anderthalb Jahre Vitamin D supplementieren, Frühlingskinder nur etwa ein Jahr.

In anderen Ländern wird die Supplementierung teilweise sogar noch länger empfohlen, wie beispielsweise in den Niederlanden bis zum vierten Lebensjahr (7). In Finnland, Kanada und den USA werden hingegen systematisch Nahrungsmittel mit Vitamin D angereichert, um die Versorgung in allen Altersklassen sicherzustellen (7).

Dicheva-Radev, S.

Paulides, M.

Rascher, W.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: Vitamin-D3-Überdosierung bei einem Säugling. Dtsch Arztlbl 2022; 119:A 1486-1487.
- 2 Zieschang M. Risiko einer Hyperkalzämie bei unkontrollierter Einnahme von Vitamin D. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2021; 48(1–2):36–8.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Hyperkalzämie durch Überdosierung mit Vitamin D. Drug Safety Mail 2017-42. Berlin, 30.11.2017. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2017-42>.
- 4 Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen: Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten (01/2016). Revision 1.1; 2017. Verfügbar unter: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/expertenkommission/Zweite_Stellungnahme_VitaminD_Revision1.1.pdf.
- 5 Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. S1-Leitlinie Vitamin-D-Mangel-Rachitis. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 174/007; Stand: Juni 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-0071_S1_Vitamin-D-Mangel-Rachitis_2022-07.pdf.
- 6 Meissner T, Schnabel D. Aktualisierte Handlungsempfehlung nach der S1-Leitlinie „Vitamin-D-Mangel-Rachitis“. Monatsschr Kinderheilkd 2019; 167(10):925–6. doi: 10.1007/s00112-018-0552-9.
- 7 Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9: 373. doi: 10.3389/fendo.2018.00373.

In einer gemeinsamen Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED e. V.) wurde 2018 darauf hingewiesen, dass aufgrund der vorliegenden Studienlage eine generelle Vitamin-D-Supplementierung – auch bei Vitamin-D-Serum-Konzentrationen unterhalb der Referenzwerte – für Kinder im Alter > 2 Jahre ohne Risikofaktoren und ohne chronische Erkrankungen, die potenziell mit Störungen der Kalzium- oder Vitamin-D-Resorption einhergehen, nicht empfohlen werden kann (8). Hierzu wurden folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- Für alle Säuglinge in Deutschland wird eine orale Supplementierung mit 400–500 I.E. Vitamin D/Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer empfohlen.
- Die Vitamin-D-Gabe sollte kombiniert mit der Fluoridprophylaxe erfolgen.
- Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g sollten in den ersten Lebensmonaten täglich 800–1000 I.E. Vitamin D zugeführt werden.
- Die wünschenswerte Vitamin-D-Gesamtaufnahme (aus sonnenlichtabhängiger, körpereigener Synthese sowie enteraler Aufnahme) für Kinder ab dem Alter von einem Jahr, Jugendliche und Erwachsene beträgt 600–800 I.E./Tag.
- Regelmäßiger Aufenthalt im Freien verbessert bei Kindern nicht nur die körpereigene Vitamin-D-Synthese, sondern führt auch zu weiteren positiven Gesundheitseffekten. Eine Sonnenexposition in den Monaten April bis September zweimal/Woche zwischen 10 und 15 Uhr für 5–30 min mit unbedecktem Kopf, freien Armen und Beinen ist zur adäquaten Vitamin-D-Produktion im Kindes- und Jugendalter (Hauttyp 2 und 3) ausreichend und wird unter der Prämisse der Vermeidung von Sonnenbrand als effektivste Form der Verbesserung des Vitamin-D-Status empfohlen (Abbildung 1).
- Der regelmäßige Verzehr Vitamin-D-reicher Fischarten ein- bis zweimal/Woche ist aus verschiedenen Gesichtspunkten auch für Kinder und Jugendliche wünschenswert und trägt zur Vitamin-D-Versorgung bei.



Abbildung 1: Regelmäßige Sonnenexposition wird unter der Prämisse der Vermeidung von Sonnenbrand als effektivste Form der Verbesserung des Vitamin-D-Status empfohlen.

Mögliche Effekte einer Vitamin-D-Supplementierung hinsichtlich der Prävention von Infektionen sind nicht belegt. Ungezielte Bestimmungen der Vitamin-D-Serum-Konzentrationen bei gesunden Kindern ohne vorliegende Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel werden nicht empfohlen. Als Risikogruppen gelten Kinder und Jugendliche mit bestimmten chronischen Erkrankungen und Risikofaktoren (Tabelle 1). Bei diesen soll eine prophylaktische Vitamin-D-Gabe insbesondere in den Wintermonaten erwogen werden (500–1000 I.E./ Tag) (8).

Tabelle 1: Risikopopulationen für eine Vitamin-D-Mangel-Rachitis (modifiziert nach (8))

ausschließlich mit Muttermilch ernährte Säuglinge ohne Vitamin-D-Prophylaxe
Menschen mit Erkrankungen, die mit Malabsorption oder Maldigestion einhergehen (z. B. Zöliakie, M. Crohn, zystische Fibrose)
Menschen mit chronisch entzündlichen Erkrankungen (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankung)
Menschen mit chronischer Nierenerkrankung
Menschen mit chronischer Lebererkrankung
Patienten mit Dauermedikation von Arzneimitteln, die den Kalzium- oder Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen (z. B. Antiepileptika, antivirale Medikation, Fungizide oder hochdosierte Glukokortikoidtherapie, die die intestinale Kalziumresorption hemmt und die tubuläre Kalziumexkretion stimuliert)
Menschen mit sehr geringer Sonnenexposition, z. B. chronisch immobilisierte Kinder und Jugendliche
Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund (durch Einfluss von Pigmentierung, Ernährung und Sonnenexposition)

In der S2k-Leitlinie „Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik“ der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI) (9) wird auch die Rachitisprophylaxe mit Vitamin D, nach Nahrungsaufbau ab der zweiten Lebenswoche, in Form einer täglichen Gabe von 500 I.E. Vitamin D und bis zum zweiten erlebten Frühsummer (12–18 Monate) empfohlen.

Kariesprophylaxe

Während die Empfehlungen der einzelnen medizinischen Fachgesellschaften zur Rachitisprophylaxe weitgehend einheitlich sind, differierten die Handlungsempfehlungen zur Kariesprävention im Säuglings- und frühen Kindesalter in den letzten Jahrzehnten. 2021 wurde das Konsenspapier „Kariesprävention im Säuglings- und frühen Kindesalter. Handlungsempfehlungen des bundesweiten Netzwerks Gesund ins Leben“ veröffentlicht (10), an der u. a. die DGKJ, die Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde (DGKiZ), die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde (DGZMK), die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) und der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) beteiligt waren.

In diesem Papier wird für Säuglinge, Kleinkinder und Vorschulkinder die Anwendung von Fluorid in angemessener Dosis zum Zweck der Kariesprävention empfohlen. Die Höhe der empfohlenen Fluoriddosis und die Art der Fluoridanwendung richten sich nach dem Alter des Kindes und der Fluoridzufuhr aus anderen Quellen. Säuglinge sollen von Geburt bis zum Durchbruch des ersten Milchzahns täglich ein Kombinationspräparat mit 0,25 mg Fluorid und 400–500 I.E. Vitamin D in Tablettenform erhalten. Wenn Wasser (Trinkwasser, Mineralwasser) mit einem Fluoridgehalt $\geq 0,3$ mg/l zur Zubereitung von Säuglings(milch)nahrung verwendet wird, soll ein Supplement mit Vitamin D ohne Fluorid gegeben werden.

8 Reinehr T, Schnabel D, Wabitsch M, Bechtold-Dalla Pozzalla S, Bührer C, Heidtmann B et al. Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres. Monatsschr Kinderheilkd 2018; 166(9):814–22. doi: 10.1007/s00112-018-0502-6.

9 Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI). Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik. S2k-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 024/005; 02.01.2022. Verfügbar unter: https://gnpi.de/wp-content/uploads/2022/03/024-005L_S2k_Betreuung-von-Neugeborenen-in-der-Geburtsklinik_2022-01.pdf.

10 Berg B, Cremer M, Flothkötter M, Koltzko B, Krämer N, Krawinkel M et al. Kariesprävention im Säuglings- und frühen Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 2021; 169(6):550–8. doi: 10.1007/s00112-021-01167-z.

Ab Zahndurchbruch bis zwölf Monate werden für die Kariesprophylaxe zwei Alternativen empfohlen:

1. Tägliche Gabe von 400–500 I.E. Vitamin D und 0,25 mg Fluorid und Zähneputzen ohne Zahnpasta oder mit geringer Menge fluoridfreier Zahnpasta
oder
2. Tägliche Gabe von 400–500 I.E. Vitamin D und bis zu zweimal täglich Zähneputzen mit jeweils bis zu 0,125 g (reiskorngroße Menge) Zahnpasta (mit 1000 ppm Fluorid).

Auch hier wird auf die Fluoridgabe verzichtet, wenn Wasser (Trinkwasser, Mineralwasser) mit einem Fluoridgehalt $\geq 0,3$ mg/l zur Zubereitung von Säuglings(milch)nahrung verwendet wird. Ab dem Alter von zwölf Monaten wird nur noch das zweimal tägliche Zähneputzen mit jeweils bis zu 0,125 g (reiskorngroße Menge) Zahnpasta (mit 1000 ppm Fluorid) empfohlen (10).

In der S2k-Leitlinie „Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik“ (9) wird die systemische Fluoridprophylaxe nur in Abhängigkeit vom lokalen Fluoridgehalt des Trinkwassers und erst jenseits der Neonatalperiode empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, dass sowohl eine systemische als auch eine topische Fluoridprophylaxe kariesprophylaktische Effekte haben, wobei langfristig der topischen Zufuhr von Fluorid die größere Bedeutung zugemessen wird.

Arzneimittel zur Rachitisprophylaxe

In Deutschland stehen für die Rachitisprophylaxe ölige Tropfen oder Tabletten mit Vitamin D zur Verfügung (Tabelle 2).

Die Tabletten werden auf einem Teelöffel mit 5–10 ml Wasser (bei manchen Arzneimitteln wird auch Tee oder Milch angegeben) aufgelöst und dem Kind direkt, am besten während einer Mahlzeit, in den Mund geben. Der Zerfall der Tablette dauert ein bis zwei Minuten. Durch leichtes Bewegen des Teelöffels lässt sich der Zerfall beschleunigen. Der Zusatz der zerfallenen Tabletten zu einer Flaschen- oder Breimahlzeit für Säuglinge wird nicht empfohlen (11), da hierbei keine vollständige Zufuhr garantiert werden kann.

Die flüssigen Vitamin-D-Arzneimittel liegen als ölige Tropfen (Lösung in Olivenöl oder mittelkettige Triglyzeride) vor. Die Tropfen werden einem Löffel Milch oder Brei beigegeben. Bei Zusatz der Tropfen zu einer Flaschen- oder Breimahlzeit ist auf vollständigen Verzehr zu achten, da andernfalls nicht die gesamte Wirkstoffmenge zugeführt wird. Die Zugabe sollte erst nach Aufkochen und anschließendem Abkühlen erfolgen (12).

Zur kombinierten Rachitis- und Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von 18 Monaten, wenn die Fluoridkonzentration im Trink-/Mineralwasser unter 0,3 mg/l liegt und kein weiteres Fluorid eingenommen wird (z. B. Verwendung von fluoridhaltiger Zahnpasta, Fluoridsalz, Fluoridtabletten) stehen Tabletten mit Vitamin D und Fluorid zur Verfügung (Tabelle 2). Die Verabreichung erfolgt analog zu Vitamin-D-Tabletten aufgelöst in 5–10 ml Wasser (13). Zur besseren Ausnutzung der lokalen Fluoridwirkung ist es vorteilhaft, die gelöste Tablette einige Zeit im Mund einwirken zu lassen (sofern möglich). Der beste Anwendungszeitpunkt ist abends nach dem Zähneputzen, da dann die hohen Fluoridkonzentrationen an den Zähnen länger erhalten bleiben. Die Resorption von Fluorid ist abhängig von der Löslichkeit der aufgenommenen Nahrungs-

11 P&G Health Germany GmbH. Fachinformation "Vigantol® 500 I.E./1000 I.E. Vitamin D3 Tabletten"; April 2021.

12 P&G Health Germany GmbH. Fachinformation "Vigantol® Öl 20.000 I.E./ml"; April 2023.

13 P&G Health Germany GmbH. Fachinformation "Fluor-Vigantol®"; April 2021.

bestandteile und wird durch die gleichzeitige Einnahme von Kalzium, Magnesium oder Aluminium gehemmt. Das Arzneimittel sollte daher nicht gleichzeitig mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden.

Um unerwünschte Komplikationen, wie z. B. eine versehentliche Aspiration der Tablette, zu vermeiden, dürfen die Tabletten Säuglingen und Kleinkindern nicht unaufgelöst verabreicht werden.

Tabelle 2: Arzneimittel mit Vitamin D und Vitamin D / Fluorid, die zur Rachitisprophylaxe bzw. zur kombinierten Rachitis- und Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kindern zugelassen sind (Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.02.2025)

Arzneimittel	Wirkstoffmenge	Teilbarkeit
Dekristol 20.000 I.E./ml Tropfen	1 ml (40 Tropfen) enthält: Colecalciferol 0,5 mg ≙ Colecalciferol 20.000 I.E.	–
Dekristol 400 I.E. Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,01 mg ≙ Colecalciferol 400 I.E.	nicht dosisgleich teilbar
Dekristol 500 I.E. Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,0125 mg ≙ Colecalciferol 500 I.E.	nicht dosisgleich teilbar
Dekristol 1000 I.E. Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,025 mg ≙ Colecalciferol 1000 I.E.	in zwei dosisgleiche Hälften teilbar
Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,0125 mg ≙ Colecalciferol 500 I.E. Natriumfluorid 0,553 mg ≙ Fluorid-Ion 0,25 mg	nicht dosisgleich teilbar
Devit Tropfen 2400 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen	1 ml (36 Tropfen) enthält: Colecalciferol 0,06 mg ≙ Colecalciferol 2400 I.E.	–
D Fluoretten 500 Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol-Trockenkonzentrat 5 mg ≙ Colecalciferol 500 I.E. Natriumfluorid 0,553 mg ≙ Fluorid-Ion 0,25 mg	nicht dosisgleich teilbar
Vigantol 500 I.E. Vitamin D3 Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,0125 mg ≙ Colecalciferol 500 I.E.	nicht dosisgleich teilbar; teilbar zur erleichterten Einnahme (Tabletten haben eine Schmuckkerbe)
Vigantol 1000 I.E. Vitamin D3 Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,025 mg ≙ Colecalciferol 1000 I.E.	in zwei dosisgleiche Hälften teilbar
Vigantol Öl 20.000 I.E./ml Tropfen zum Einnehmen	1 ml (40 Tropfen) enthält: Colecalciferol 0,5 mg ≙ Colecalciferol 20.000 I.E. (1 Tropfen enthält ca. 500 I.E.)	–
Vitagamma Vitamin D3 1.000 I.E. Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,025 mg ≙ Colecalciferol 1000 I.E.	in zwei dosisgleiche Hälften teilbar
Vitamin D3 Hevert Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol-Trockenkonzentrat entspricht: Colecalciferol 0,025 mg entspricht: Colecalciferol 1000 I.E.	in zwei dosisgleiche Hälften teilbar

Tabelle 2 (Fortsetzung): Arzneimittel mit Vitamin D und Vitamin D / Fluorid, die zur Rachitisprophylaxe bzw. zur kombinierten Rachitis- und Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kindern zugelassen sind (Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.02.2025)

Arzneimittel	Wirkstoffmenge	Teilbarkeit
Zymafluor D 500 Tabletten	1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,0125 mg ≙ Colecalciferol 500 I.E.	nicht dosisgleich teilbar
Zymafluor D 500 C C Tabletten ^{a,b}	Natriumfluorid 0,553 mg ≙ Fluorid-Ion 0,25 mg	
Zymafluor D 1.000 Tabletten ^b	1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,025 mg ≙ Colecalciferol 1000 I.E. Natriumfluorid 0,553 mg ≙ Fluorid-Ion 0,25 mg	nicht dosisgleich teilbar

^a Die Tabletten enthalten Cellulose statt Lactose als Füllmittel.

^b Zugelassen zur Vorbeugung gegen Rachitis und Karies bei Säuglingen und Kleinkindern bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres. Nach Vollendung des 1. Lebensjahres sollte die Rachitisprophylaxe mit einem geeigneten Vitamin D3-Monopräparat bis zum zweiten erlebten Frühsommer des Kindes fortgeführt werden.
I.E.: internationale Einheiten.

Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel

Vitamin D ist wirksamer Bestandteil von Arzneimitteln und auch von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM). Die Unterscheidung erfolgt dabei nicht allein nach der enthaltenen Menge Vitamin D. Für die Einstufung Vitamin-D-haltiger Produkte als NEM oder als Arzneimittel wird vor allem geprüft, ob, neben einer objektiven Zweckbestimmung als Lebensmittel, Vitamin D in einer ernährungsspezifisch oder physiologisch wirkenden Dosierung im Kontext der Ernährung/Nahrungsergänzung oder in einer pharmakologisch wirkenden Dosierung vorliegt (Details unter (4)).

Eine Vielzahl von Produkten mit Vitamin D in unterschiedlicher Dosierung, Aufmachung und Zusammensetzung sind als NEM im Handel verfügbar. Es werden Tabletten, Weichkapseln, Brausetabletten, Tropfen und auch Weichgummis angeboten. Aufmachung und Namen der Produkte erinnern häufig an oder erscheinen wie Arzneimittel (Abbildung 2). Insbesondere die flüssigen Produkte werden explizit für Babys und Kinder beworben (14–16). Aufgrund der Verpackung (Pipettenflaschen) und der Bewerbung als „natürliches Produkt“ ohne Risiken, ist die Gefahr einer Überdosierung dieser Produkte bei Säuglingen und Kindern besonders hoch. Es ist zu beachten, dass NEM mit Vitamin D nicht zur Rachitisprophylaxe bei Säuglingen und Kleinkindern indiziert sind.

14 Junior Vitamin D3. [Stand: 07.03.2025]. Verfügbar unter: https://biogena.com/de-de/produkte/junior-vitamin-d3_p_51458.

15 Vitasauri® Vitamin D Tropfen. [Stand: 07.03.2025]. Verfügbar unter: <https://vitasauri.de/products/vitamin-d-tropfen-baby>.

16 Vitamin D3 + K2 MK7 Tropfen Baby & Kind 200IE + 15µg Vegan. [Stand: 07.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.sunday.de/vitamin-d-tropfen-baby-kind-d3-200-plus-k2-mk7-vegan.html>.

Gummibärchen zur Vitamin-D-Supplementierung?

Vigantolvit 2000 I.E. Vitamin D3 Weichgummis ist ein NEM, das in Probepäckchen an Ärztinnen und Ärzte sowie an Apotheken als „Werbemittel“ abgegeben werden (siehe Abbildung 2)

Der Name erinnert an das Arzneimittel Vigantol, das als Tablette nur 500 bzw. 1000 I.E. Vitamin D enthält (vgl. Tabelle 2). Das Arzneimittel ist u. a. zugelassen zur Vorbeugung gegen Rachitis und Osteomalazie bei Kindern und Erwachsenen, zur Vorbeugung gegen Rachitis bei Frühgeborenen und zur Vorbeugung bei erkennbarem Risiko einer Vitamin-D-Mangelerkrankung bei ansonsten Gesunden



© BAK

Abbildung 2: Probepackung Vigantolvit 2000 I.E. Vitamin D3 Weichgummis, die an Ärztinnen und Ärzte als Werbemittel abgegeben werden.

ohne Resorptionsstörung bei Kindern und Erwachsenen (11). Vigantolvit wird als NEM empfohlen für „den zusätzlichen Vitamin-D-Bedarf“: zur Erhaltung normaler Knochen und einer normalen Muskelfunktion, normaler Funktion des Immunsystems und der Zellteilung und normaler Aufnahme von Kalzium (17). Die Darreichungsform – Weichgummis – erinnert an „Gummibärchen“ und erweckt den Anschein eines risikofreien Produktes. Für Kinder ist das Produkt nicht geeignet, da es mit 2000 I.E. Vitamin D3 pro Weichgummi zu hoch dosiert ist. Insbesondere die Probepäckchen, die wie Gummibärchentütchen aussehen (und sich beim Anfassen auch so anfühlen), sollten auf jeden Fall außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden, da hier das klare Risiko für eine Verwechslung mit schwerwiegenden Folgen besteht.

Fazit für die Praxis

- Für alle Säuglinge in Deutschland wird eine orale Supplementierung mit 400–500 I.E. Vitamin D3/Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer empfohlen.
- Zur kombinierten Rachitis- und Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kindern kann die Vitamin-D-Gabe mit der Gabe von Fluorid unter Beachtung des Fluoridgehaltes des Trink-/Mineralwassers kombiniert werden.
- In Deutschland stehen für die Rachitisprophylaxe Arzneimittel als ölige Tropfen oder Tabletten mit Vitamin D zur Verfügung.
- Es sind zudem viele Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D verfügbar, die z. T. hohe Konzentrationen an Vitamin D enthalten, aber nicht zur Rachitisprophylaxe indiziert sind.
- Flüssige Vitamin-D-Präparate – Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel – bergen die Gefahr einer Überdosierung mit potenziell schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen und sollten bei Säuglingen und Kleinkindern mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Flüssige Vitamin-D-Arzneimittel sollten nur dann zur Rachitisprophylaxe bei Säuglingen und Kleinkindern eingesetzt werden, wenn die Einhaltung der vorgesehenen Dosierung sichergestellt ist. Eltern müssen dabei auf die Gefahren einer Überdosierung hingewiesen werden.

¹⁷ Vigantolvit 2000 I.E. Weichgummis – Zitronengeschmack. [Stand: 07.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.vigantolvit.de/vigantolvit-produkte/vigantolvit-2000-weichgummi>.

Interessenkonflikte

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

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

PD Dr. med. Marios Paulides, Berlin

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

Diskussion zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen

Die Diskussion, welchen Patientinnen und Patienten Statine für die Primärprävention empfohlen werden sollen, bleibt spannend. Im Dezember 2024 erweiterte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Verordnungsmöglichkeit von Lipidsenkern (1). Seitdem können bereits ab einem berechneten Risiko von 10 % für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der nächsten zehn Jahre Lipidsenker wie z. B. Statine verordnet werden. Vorher lag diese Schwelle bei 20 %.

Freitag, M. H.

Literatur

1 Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage III: Nummer 35 – Lipidsenker. Beschlussdatum: 19.12.2024; Inkrafttreten: 12.02.2025; BAnz AT 11.02.2025 B3. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/6970/>.



© AdobeStock_32700236 | SecondSite

Abbildung 1: Die Diskussion um den Einsatz von Statinen zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen reißt nicht ab.

Gerade im Bereich eines Risikos zwischen 10 und 20 % bietet sich ein Abwägen des erwartbaren Nutzens und der möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und somit eine gemeinsame Entscheidungsfindung an. Die Unsicherheit bei einigen Patientinnen und Patienten ist jedoch groß, wie auch einzelne Zuschriften zeigen, die uns in den letzten Monaten erreichten.

„Die Ärzte hier wollen mir ständig Statine verschreiben. Bei der letzten Untersuchung hatte ich folgende Resultate:

- Cholesterin: 7,1 mmol/l (274,6 mg/dl)
- HDL-Cholesterin: 2,10 mmol/l (81 mg/dl)
- LDL-Cholesterin: 3,43 mmol/l (132,6 mg/dl)

Bis jetzt habe ich mich geweigert, da ich deren Nutzen bezweifle und die Nebenwirkungen fürchte.“

„Mein Mann hat nun schon zweimal verschiedene Medikamente von Statinen verordnet bekommen und er verträgt sie nicht. Er ist 87 Jahre alt und muss auch Blutdrucksenker (aber diese schon seit mind. 15 Jahren nehmen). Welches Medikament gibt es ohne diese Statine die keine großen Nebenwirkungen haben?“

„Ich stehe momentan einer ziemlich komplexen Situation in Ihrem Fachgebiet gegenüber, wobei mir mein Kardiologe leider nicht weiterhelfen kann. Ich bin sehr verängstigt und unsicher, was ich tun soll.“

Es leuchtet ein, dass es nicht eine scharfe Grenze gibt, ab der Statine auf jeden Fall eingenommen werden sollten. Durch die neue Regelung des G-BA kann man ab einem Gesamtrisiko von 10 % anfangen, eine Statin-Einnahme in Erwägung zu ziehen. Bei höheren Risiken ist die Empfehlung klarer als bei niedrigeren Risiken.

Die Arbeitsgruppe von Milo Puhan führte an der Universität Zürich eine Modellierungsstudie durch, bei der der mögliche Nutzen dem möglichen Schaden der Statintherapie gegenübergestellt wurde. Dabei überwog bei jüngeren Männern (40–44 Jahre) der Nutzen ab 14 %, bei älteren (70–75 Jahre) erst ab 21 % Gesamtrisiko. Bei Frauen lagen diese Schwellen sogar noch etwas höher (17 % und 22 % für die gleichen Altersgruppen) (2).

Die AkdÄ hat sich im Leitfaden „**Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse**“ ausführlich mit der Evidenz für diese Maßnahme auseinandergesetzt und stellte u. a. fest:

- Statine in moderater Dosierung können die Sterblichkeit senken und das Risiko für Herzinfarkte reduzieren.
- Je höher das Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, desto größer ist der Nutzen. Hilfreich für die Behandlungsentscheidung ist die Kalkulation des individuellen Risikos. Dazu steht z. B. die Software **arriba** oder **SCORE2** zur Verfügung, die klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, Raucherstatus und Lipidwerte einbeziehen.
- In der Primärprävention ist der Nutzen auch bei älteren Menschen (≥ 75 Jahren) unsicher.
- Es ist nicht belegt, dass Menschen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung von einer Hochdosistherapie oder einer Titration nach bestimmten LDL-C-Zielwerten profitieren.

Neben den Zuschriften von Patientinnen und Patienten erreichen uns aber auch Fragen von Kolleginnen und Kollegen, die verunsichert sind, weil u. a. Labore bei der Übermittlung der Lipidwerte direkt auf eine Behandlungsbedürftigkeit hinweisen mit Verweis auf die Empfehlungen der ESC (European Society of Cardiology)-Leitlinie (3). Die ESC-Leitlinie spricht eine generelle Behandlungsempfehlung bei einem geschätzten 10-Jahres-Risiko von $> 7,5$ % (Patienten < 50 Jahre) bzw. > 10 % (Patienten 50–69 Jahre) aus und empfiehlt die Prüfung einer lipidsenkenden Therapie bei einem geschätzten 10-Jahres-Risiko von $> 2,5$ % (Patienten < 50 Jahre) bzw. > 5 % (Patienten 50–69 Jahre). Für die Berechnung des Risikos wird SCORE2 genutzt. Daher ist der Verweis seitens medizinischer Labore bereits deshalb nicht zweckmäßig, da dem Labor das individuelle Risiko der Patientin / des Patienten nicht bekannt ist. Aus Sicht der Labore ergibt sich die Behandlungsbedürftigkeit wohl ausschließlich aus den Lipidwerten, passend zu der von der ESC-Leitlinie propagierten Zielwertstrategie („The lower the better“).

Die ESC-Guideline begründet ihre Zielwertstrategie mit der CTT-Analyse von 2010 (4), nach welcher eine proportionale Assoziation zwischen der Stärke der absoluten LDL-C-Senkung und dem Ausmaß der relativen kardiovaskulären Risikoreduktion besteht. Auch hierzu hat die AkdÄ Position bezogen: „*Allerdings wird diese Assoziation laut CTT nicht*

2 Yeboyo HG, Aschmann HE, Puhan MA. Finding the Balance Between Benefits and Harms When Using Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Modeling Study. *Annals of Internal Medicine* 2019; 170(1):1–10. doi: 10.7326/M18-1279.

Die Software **arriba** ist eine digitale Bibliothek von partizipativen Entscheidungshilfen, in die die Erkenntnisse epidemiologischer, diagnostischer und klinischer Studien zusammenfließen. Die Auswirkungen möglicher Therapie- und Präventionsmaßnahmen werden in Form von Smileys, Diagrammen und Entscheidungswaagen dynamisch visualisiert. Auf dieser Grundlage können individuelle und evidenzbasierte Entscheidungen in der Konsultation gemeinsam getroffen werden. Für niedergelassene Hausärztinnen oder Hausärzte steht die Nutzung des Moduls »Kardiovaskuläre Prävention« dauerhaft kostenfrei zur Verfügung. Mehr Informationen unter: <https://arriba-hausarzt.de/>.

3 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021; 42(34): 3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

4 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

beeinflusst durch die Ausgangshöhe des LDL-C-Wertes. Wenn die absolute LDL-C-Senkung relevant ist, aber nicht der Ausgangswert des LDL-C, spricht dies gegen eine Assoziation zwischen dem unter Statintherapie erreichten LDL-C-Wert und der relativen Risikoreduktion: Die gleiche relative Risikoreduktion vaskulärer Ereignisse würde erreicht, wenn das LDL-C um 1 mmol/l auf einen Wert von 1 mmol/l (ausgehend von 2 mmol/l) oder auf 2 mmol/l (ausgehend von 3 mmol/l) gesenkt wird. Die Befunde der CTT-Analyse 2010 erscheinen deshalb mit der Rationale einer Zielwertstrategie („the lower the better“) nicht gut vereinbar. Aus Sicht der AkdÄ kann aus der CTT-Analyse auch kein Nutzen einer primärpräventiven Hochdosistherapie abgeleitet werden.“ (5)

Leitlinien sollen Entscheidungshilfen für Ärztinnen und Ärzte sein und weisen – im Gegensatz zu Richtlinien – keine Verbindlichkeit für Ihre Therapieentscheidungen. Erst recht nicht, wenn sie nicht auf ausreichender Evidenz beruhen, wie es der Fall bei der ESC-Leitlinie ist.

Und was sollen Sie nun in der Praxis tun, wenn Patienten verunsichert sind und Kollegen und Labore auf eine vermeintliche „Behandlungsbedürftigkeit“ hinweisen? Die Ruhe bewahren und das individuelle Patientenrisiko berechnen. Und dann eben im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung mit der Patientin / dem Patienten besprechen, was dieses Risiko bedeutet und was die Vorteile und die Nachteile einer lipidsenkenden Therapie sind. Wichtig auch: Kein Arzneimittel schützt zu 100 % vor einem Herzinfarkt. Eine medikamentöse Therapie senkt lediglich das Risiko. Und kann leider dabei auch schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen bedingen. Jede Verordnung eines Statins ist daher eine individuelle, gemeinsame Entscheidung der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes und der betroffenen Patientin / des betroffenen Patienten. Das gilt auch für jede Änderung der Dosis und auch für alle anderen Lipidsenker (siehe Seitenrand).

Für die Gespräche mit den Patientinnen und Patienten stehen Ihnen die Patienteninformationen der AkdÄ zur Verfügung:

An sich bin ich gesund – Brauche ich trotzdem ein Statin, um die Blutfette zu senken?



Ich bekomme ein Statin: Wäre ein stärkeres Statin besser für mich?



Ich habe Diabetes, aber keine Herz-Kreislauf-Erkrankung: Brauche ich ein Statin?



⁵ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden: Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. 1. Auflage; Version 1.0; Berlin, März 2023. Berlin: AkdÄ; 2023. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf.

Lipidsenkung mit Nicht-Statinen: Der Nutzen einer alleinigen Therapie mit Ezetimib oder PCSK9-Hemmern ist mangels aussagekräftiger Studiendaten unklar. Die alleinige Gabe von Bempedoinsäure reduziert geringfügig das Risiko für Myokardinfarkte bei Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Die Sterblichkeit und das Risiko für Schlaganfälle werden nicht beeinflusst. In der Primärprävention ist zudem nicht belegt, dass Patientinnen und Patienten von einer lipidsenkenden Kombinationstherapie mehr profitieren als von einer alleinigen Statintherapie. Es fehlen aussagekräftige Studiendaten sowohl für Ezetimib als auch für PCSK9-Hemmer und Bempedoinsäure.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. Michael H. Freitag, MPH, Oldenburg
michael.freitag@uni-oldenburg.de

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

Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?

Per-protocol, As-treated oder Intention-to-treat: Was machen wir mit den „Abtrünnigen“?¹

Nehmen wir an, Sie wollen herausfinden, ob die medizinische Handcreme Supersoft das Risiko für Handekzeme bei Pflegepersonal stärker reduziert als in Drogerien erhältliche Handcremes. Dafür führen Sie eine kontrollierte randomisierte Studie durch, in der sie die Teilnehmer zufällig einer von zwei Behandlungen zuteilen: Die Studienteilnehmer tragen dreimal täglich entweder Supersoft (Interventionsgruppe) oder ihre bisher genutzte Handcreme (Kontrollgruppe) auf. Es gelingt Ihnen ohne Probleme, eine ausreichend große Anzahl von Studienteilnehmern zu rekrutieren², aber schon wenige Wochen nach Studienbeginn läuft nicht mehr alles nach Plan:

- Herr Schmidt (Interventionsgruppe) benutzt Supersoft nach jedem Händewaschen, da sich seine Haut ansonsten trocken anfühlt.
- Frau Meyer (Interventionsgruppe) ist zurück zu ihrer bisherigen Handcreme gewechselt, weil unter Supersoft Juckreiz aufgetreten war.
- Herr Schneider (Kontrollgruppe) gibt auf Nachfrage zu, dass er im Dienst regelmäßig vergisst, sich die Hände einzucremen. Aus seiner Sicht ist die einmal tägliche Anwendung seiner Handcreme völlig ausreichend.
- Frau Müller (Kontrollgruppe) benutzt die Handcreme Supersoft, die ihr Frau Meyer freundlicherweise gegeben hat. Frau Müller freut sich, dass sie ein paar Euro sparen kann, weil sie sich keine eigene Handcreme kaufen muss.

Sie ärgern sich im Stillen über die unzuverlässigen Studienteilnehmer, die ihre sorgfältig geplante Studie ruinieren. Es erscheint naheliegend, dass Sie Herrn Schmidt, Frau Meyer, Herrn Schneider und Frau Müller nicht in die Auswertung einbeziehen, denn alle vier haben gegen die vorgesehene Anwendung der Handcreme verstoßen. Dieses Vorgehen entspräche einer **Per-protocol-Analyse (PP-Analyse)**: Hier werden nur diejenigen Teilnehmer ausgewertet, bei denen die Therapien (teilweise auch die Kontrolluntersuchungen) genau wie im Studienprotokoll geplant durchgeführt wurden. Eine PP-Analyse gefährdet jedoch die durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit von Kontroll- und Interventionsgruppe (siehe „Randomisierung – der reine Zufall“), da das Abweichen mitunter nicht unabhängig von bestimmten Patientenmerkmalen ist (z. B. bei vorbestehenden Hautproblemen). Durch den Ausschluss von „Abtrünnigen“ ist somit nicht mehr gewährleistet,

Einhardt, N

Mathes, T.

¹ Der Titel wurde durch folgenden leistungswerten Artikel inspiriert: (1). Die Bezeichnung als „abtrünnig“ soll humoristisch die Sicht des Studienleiters wiedergeben – selbstverständlich stellen wir nicht infrage, dass es den Studienteilnehmern jederzeit zusteht, von der geplanten Studienmedikation abzuweichen oder die Studie gänzlich abzubrechen.

² Bei diesem Gedankenexperiment klammern wir statistische Fragen zur Errechnung der geeigneten Stichprobengröße ebenso aus wie die notwendige Bewilligung Ihrer Studie durch die Ethikkommission.

Literatur

- 1 Schulz KF, Grimes DA. Reihe Epidemiologie Schlupflöcher in den Stichproben randomisierter Studien: Ausgeschlossene, Verlorene und Abtrünnige. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2006; 100 (9308):467–73.

Rückblick: Randomisierung – der reine Zufall: Sichere Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels lassen sich nur dann aus einer Studie ableiten, wenn Kontroll- und Interventionsgruppe strukturgleich sind, d. h. wenn sich die Behandlungsgruppen nicht durch Merkmale unterscheiden, die den natürlichen Krankheitsverlauf oder das Ansprechen auf die Therapie beeinflussen. Strukturgleichheit wird am besten dadurch erreicht, dass die Teilnehmer zufällig den unterschiedlichen Behandlungsgruppen zugeteilt werden („Randomisierung“). Eine Einflussnahme durch Studienpersonal oder Teilnehmer wird verhindert, indem die Zuteilungsreihenfolge zufällig bestimmt wird und die Zuteilungsreihenfolge bis zum Studieneinschluss des Teilnehmers geheim gehalten wird.

dass Kontroll- und Interventionsgruppe in allen Merkmalen übereinstimmen, die den Krankheitsverlauf oder die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinflussen:

- Herr Schmidt (Interventionsgruppe) weicht von der vorgesehenen Intervention ab, weil diese unzureichend wirksam ist. Wahrscheinlich hat Herr Schmidt eine besonders trockene Haut, vielleicht sogar eine atopische Dermatitis. Die Nichtberücksichtigung von Studienteilnehmern wie Herrn Schmidt würde zu einer Überschätzung der Wirksamkeit von Supersoft führen, da in der Interventionsgruppe der Anteil von Teilnehmern mit einem hohen Risiko für Handekzeme sinken würde.
- Frau Meyer (Interventionsgruppe) weicht von der vorgesehenen Intervention ab, weil diese für sie schlecht verträglich ist. Eine Ursache könnte beispielsweise eine vorbestehende Allergie sein. Der Ausschluss von Studienteilnehmern wie Frau Meyer würde zu einer Überschätzung der Verträglichkeit (Sicherheit) von Supersoft führen.
- Herr Schneider (Kontrollgruppe) weicht von der vorgesehenen Intervention ab, weil eine geringere Dosierung bei ihm ausreichend wirksam war. Der Ausschluss von Studienteilnehmern wie Herrn Schneider würde dazu führen, dass in der Kontrollgruppe der Anteil von Teilnehmern mit einem geringen Risiko für Handekzeme sinkt. Die Nichtberücksichtigung von Herrn Schneider würde somit ebenfalls zu einer Überschätzung der Wirksamkeit von Supersoft führen.
- Frau Müller (Kontrollgruppe) nutzt Supersoft aufgrund finanzieller Gründe. Es ist anzunehmen, dass bei Frau Müller bislang keine Unverträglichkeiten gegenüber Hautpflegeprodukten auftraten, da sie andernfalls nicht so aufgeschlossen gegenüber einer Handcreme wäre, die bei ihrer Kollegin eine allergische Reaktion ausgelöst hat. Durch den Ausschluss von Teilnehmern wie Frau Müller würde deshalb in der Kontrollgruppe der Anteil von Studienteilnehmern mit einem geringen Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sinken und die Verträglichkeit (Sicherheit) von Supersoft überschätzt werden.

Alternativ könnten Sie sich entscheiden, Frau Meyer und Frau Müller in die Datenanalyse einzuschließen, jedoch nicht entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung, sondern entsprechend der Therapie, die sie tatsächlich (überwiegend) erhalten haben. In diesem Fall würden Sie eine **As-treated-Analyse (AT-Analyse)** durchführen: Frau Meyer würde in der Kontrollgruppe ausgewertet werden und Frau Müller in der Interventionsgruppe. Eine AT-Analyse wird am häufigsten bei Studien angewendet, die eine chirurgische Intervention oder ein Medizinprodukt mit einer medikamentösen Therapie vergleichen, da bei diesen Studien der „cross-over“ (der Wechsel in den anderen Studienarm) eindeutig zu bestimmen ist. Auch durch eine AT-Analyse wird die durch die Randomisierung erzeugte Strukturgleichheit gefährdet. In unserem Beispiel würde die AT-Analyse die Verträglichkeit von Supersoft noch stärker überschätzen als die PP-Analyse: Durch eine AT-Analyse sinkt hier der Anteil von Patienten mit einem geringen Risiko für UAW (Frau Müller) im Kontrollarm und steigt gleichzeitig im Interventionsarm an; außerdem nimmt der Anteil von Patienten mit hohem Risiko für UAW (Frau Meyer) im Kontrollarm zu und sinkt gleichzeitig im Interventionsarm.

Ähnlich wie bei Beobachtungsstudien wird bei PP- und AT-Analysen versucht, die Gründe für Protokollverletzungen zu erfassen und bei der Auswertung zu berücksichtigen.

Alle zur Verfügung stehenden statistischen Methoden sind jedoch nicht so gut wie der reine Zufall, der bei der Randomisierung zur Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen führte. Um Verzerrungen zu vermeiden, sollte deshalb immer eine **Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse)** durchgeführt werden: Alle Teilnehmer werden bei der Auswertung in diejenige Behandlungsgruppe eingeschlossen, in die sie anfänglich randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Therapie in der vorgesehenen Weise erhielten, ja sogar dann, wenn sie – wie Frau Meyer und Frau Müller – die Therapie einer anderen Behandlungsgruppe erhielten (Abbildung 1).

	Intervention (Supersoft Handcreme)	Kontrolle (bisherige Handcreme)
Randomisierung		
Therapie im Studienverlauf		
Intention-to-treat-Analyse		
Per-protocol-Analyse		
As-treated-Analyse		
	Patienten mit vorbestehenden Allergien Patienten ohne vorbestehende Allergien	

Abbildung 1: Methodischer Umgang mit fehlender Adhärenz: Nach der Randomisierung sind im Interventions- und Kontrollarm ähnlich viele Patienten, die an Allergien leiden. Hier ist grafisch der Wechsel der Medikation von Frau Meyer dargestellt; der Wechsel von Frau Müller wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. Im Studienverlauf wechselt Frau Meyer, eine Patientin mit vorbestehender Allergie, aufgrund einer Unverträglichkeit (UAW) zur Kontrolltherapie. In der ITT-Analyse wird Frau Meyer trotzdem in der Interventionsgruppe berücksichtigt. Das Verhältnis von Patienten mit und ohne Allergien bleibt deshalb bei der ITT-Analyse in Interventions- und Kontrollgruppe gleich. In der PP-Analyse wird Frau Meyer dagegen von der Analyse ausgeschlossen. Der Anteil von Patienten mit Allergien ist deshalb bei einer PP-Analyse im Kontrollarm größer als im Interventionsarm. In der AT-Analyse wird Frau Meyer der Kontrollgruppe zugeordnet. Der Anteil von Patienten mit Allergien ist hierdurch in der Kontrollgruppe deutlich größer als in der Interventionsgruppe.

In einer ITT-Analyse wird der Behandlungseffekt tendenziell geringer eingeschätzt als in PP- und AT-Analysen. In einer metaepidemiologischen Studie (2) war der durchschnittliche Unterschied zwischen PP- und ITT-Analysen mit 2 % zwar gering, nahm jedoch bei einem steigenden Anteil nicht adhärenter Patienten zu. Wenn 20 % der Teilnehmer das Studienprotokoll verletzen, ist laut dieser Auswertung mit einem 5 % größeren Behandlungseffekt in der PP-Analyse als in der ITT-Analyse zu rechnen. Bei einigen Studien ist deshalb der Behandlungseffekt nur in der PP- oder AT-Analyse statistisch signifikant bzw. klinisch relevant, nicht aber in der ITT-Analyse. Die Behandlungsentscheidung sollte sich in diesem Fall nicht auf die PP- oder AT-Analyse stützen: **Aus PP- und AT-Analysen kann kein Beleg für die Überlegenheit einer Therapie abgeleitet werden**, da durch das Brechen der Randomisierung eine kausale Rückführung des Therapieeffekts auf die Studienbehandlung unzulässig ist. Neben ihrer höheren Aussagesicherheit hat die ITT-Analyse zudem einen wei-

2 Mostazir M, Taylor G, Henley WE, Watkins ER, Taylor RS. Per-Protocol analyses produced larger treatment effect sizes than intention to treat: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 2021; 138:12–21. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.06.010.

teren Vorteil: Die Übertragbarkeit des per ITT-Analyse geschätzten Effekts auf die Versorgungspraxis ist besser als bei einer PP- oder AT-Analyse, denn in der Routineversorgung ist der perfekt adhärenste Patient vermutlich noch seltener anzutreffen als unter Studienbedingungen. Die PP- und AT-Analysen haben deshalb ihren Stellenwert vor allem als ergänzende Analysen bei häufigen Protokollverletzungen bzw. hohem Cross-over (siehe unten: "Pro und Kontra: Methodischer Umgang mit Abweichungen vom Studienprotokoll"). Insbesondere bezüglich der Verträglichkeit kann hier eine AT-Analyse Zusatzinformationen bieten.

Die ITT-Analyse ist schwierig umzusetzen, wenn relevante Ergebnisdaten fehlen. Wie können Sie eine ITT-Analyse durchführen, wenn Herr Schneider und Frau Meyer die Studie gänzlich abbrechen und nicht zur Abschlussvisite erscheinen? Der Umgang mit fehlenden Werten ist Thema des nächsten Artikels.

Pro und Kontra: Methodischer Umgang mit Abweichungen vom Studienprotokoll

Angewandte Methode	Pro	Kontra
Intention-to-treat (ITT)	Die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen bleibt erhalten, so dass eine hohe Aussagesicherheit besteht. Die Situation der Behandlungsentscheidung – mit unsicherer Adhärenz des Patienten – wird abgebildet.	Bei häufigen Protokollverletzungen sind die Studienergebnisse nicht auf adhärenste Patienten übertragbar.
Per-protocol (PP)	Bei häufigen Verletzungen des Studienprotokolls als ergänzende Analyse sinnvoll.	Die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ist nicht gesichert. Die Aussagesicherheit ist deshalb reduziert.
As-treated (AT)	Bei hoher Cross-over-Rate als ergänzende Analyse sinnvoll, insbesondere bei Sicherheitsanalysen.	

Modifiziert = „gemauschelt“?

Als modifizierte Intention-to-treat (ITT)-Analyse wird häufig eine Analyse bezeichnet, in der Studienteilnehmer aufgrund bestimmter, erst nach der Randomisierung festgestellter Merkmale ausgeschlossen werden. Ist die Anzahl dieser Patienten sehr gering, beeinflusst ihr Ausschluss die Aussagesicherheit der Studie nicht. In einzelnen Studien wird jedoch ein beträchtlicher Anteil der randomisierten Teilnehmer aus der primären Analyse ausgeschlossen. Ein Beispiel hierfür ist die Studie CAPSTONE-2 (3). In dieser Studie wurden 2184 Patienten mit influenzatypischen Symptomen, deren Beginn maximal 48 Stunden zurück lag, entweder zu Baloxavir, Oseltamivir oder Placebo randomisiert. Analysiert wurden allerdings nur 1163 Patienten, nämlich diejenigen, deren Influenza-Infektion per PCR-Test bestätigt wurde – das heißt nur etwas mehr als die Hälfte der randomisierten Patienten. Warum ist dies problematisch? Das IQWiG erklärte in seiner Dossierbewertung (4), dass eine Auswertung der Gesamtpopulation die Verhältnisse in der Versorgung deutlich besser widerspiegelt als die Beschränkung auf Patienten mit labor diagnostischem Influenznanachweis: In der Versorgung wird üblicherweise die Entscheidung zur antiviralen Therapie in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik getroffen, ohne dass zuvor das Ergebnis des PCR-Tests abgewartet wird, da ein früher Behandlungsbeginn mit einer höheren Wirksamkeit der antiviralen Therapie assoziiert ist. Bei der Therapieentscheidung für oder gegen Baloxavir ist deshalb nicht die Wirksamkeit bei labor diagnostisch bestätigter Influenza relevant, sondern die Wirksamkeit bei klinischem Verdacht auf Influenza. Da Baloxavir bei einer nicht durch Influenza bedingten Symptomatik wirkungslos ist, überschätzt die publizierte Analyse³ die Wirksamkeit von Baloxavir im Versorgungsalltag deutlich (siehe auch (5)).

³ In der Publikation der Studie CAPSTONE-2 wird die vorgenommene ITT-Analyse nicht als „modifiziert“ bezeichnet, sondern als „ITTI“ (Intention-to-treat infected).

- Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(10):1204–14. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baloxavir marboxil (Influenza) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Dossierbewertung. IQWiG-Berichte – Nr. 1107; Auftrag A21-21; Version 1.0; 12.5.2021. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a21-21_baloxavir-marboxil_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Baloxavir marboxil (Xofluzar®). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2021; 48(3–4):100–7.

Wo finde ich Angaben zur Intention-to-treat-, Per-protocol- oder As-treated-Analyse?

Die gewählte Analyse wird im Methodenteil unter "Statistical Analysis" beschrieben. In manchen Studien erfolgt eine „modifizierte“ ITT-Analyse, bei der bestimmte Studienteilnehmer nicht berücksichtigt werden. Dies birgt das Risiko für Verzerrungen. Die Behauptung einer „ITT“-Analyse sollte deshalb überprüft werden:

- anhand der graphischen Darstellung des Patientenflusses (häufig im Anhang, bezeichnet als „Flow of patients“ oder „Trial Consort Diagram“)
- oder durch einen Vergleich zwischen der Anzahl randomisierter Teilnehmer (angegeben im Abstract sowie im Ergebnisteil unter „Results“) und der Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Teilnehmer (angegeben in der Tabelle zu Wirksamkeits-/Sicherheitsendpunkten).

Fazit

Bei einer Intention-to-treat(ITT)-Analyse werden Studienteilnehmer entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung ausgewertet, auch dann, wenn sie die Studienmedikation nicht wie vorgesehen einnahmen („once randomized, always analyzed“ bzw. „analysiert wie randomisiert“). Dadurch ist gewährleistet, dass Kontroll- und Interventionsgruppe in allen Merkmalen übereinstimmen, die den Krankheitsverlauf oder die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinflussen. Per-protocol(PP)- und As-treated(AT)-Analysen sollten aufgrund ihrer geringeren Aussagesicherheit immer nur ergänzend herangezogen werden. Insbesondere ist Skepsis angebracht, wenn ein Behandlungseffekt sich nur in einer PP- oder AT-Analyse zeigt, nicht aber in der ITT-Analyse.

Interessenkonflikte

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

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

Prof. Dr. Tim Mathes, Köln

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

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Die Leitlinie

Die Leitlinie „[Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie \(CLL\)](#)“ ist im Dezember 2024 in der 2. Auflage erschienen, unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Die aktualisierte Leitlinie ist gültig bis 2029. Bei der Aktualisierung wurden insbesondere die Therapieempfehlungen überarbeitet. Außerdem enthält die neue Version der Leitlinie erstmalig ein separates Kapitel zur Behandlung von Infektionen und zur Infektionsprophylaxe.

Einhart, N
Fetscher, S.

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der CLL (Auswahl)

Die Therapie der CLL zielt auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) und auf eine bestmögliche Lebensqualität ab. Ein Großteil der vorliegenden klinischen Studien war jedoch nicht dafür ausgelegt, eine Beeinflussung des OS nachzuweisen. Die Aussagekraft der Studien bezüglich der Lebensqualität wird als gering eingeschätzt, da überwiegend keine Verblindung erfolgte und präzise Ergebnisse fehlen. Die Therapieempfehlungen basieren deshalb in erster Linie auf Vorteilen im progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS).

Bei der CLL besteht eine Therapieindikation bei Übergang in Stadium Binet C oder bei Vorliegen bestimmter Symptome in Stadium A/B (siehe Empfehlung 4.1 zum Beginn der Erstlinientherapie). Untenstehend wird ein kurzer Überblick über die Empfehlungen zur Erstlinientherapie gegeben. Die vollständigen Empfehlungen und Hintergrundinformationen zur Erstlinientherapie finden sich im Kapitel 4.2 der Leitlinie. Außerdem werden die wichtigsten Empfehlungen zur Behandlung von Infektionen und zur Infektionsprophylaxe zusammengefasst (siehe Kapitel 9 der Leitlinie).

Aktuell gibt es keine belastbaren Studien zur Wahl der Therapiesequenz bei einem Rezidiv der CLL. Die Leitlinie empfiehlt bei einem Rezidiv die Behandlung im Rahmen einer Studie. Auf eine Darstellung der Empfehlungen zur Rezidivtherapie wird hier verzichtet (siehe dazu Kapitel 5.2 der Leitlinie).

Welche Erstlinientherapie der CLL wird empfohlen?

In der Erstlinienbehandlung soll eine **Bcl(B-Zell-Lymphom)-2- oder BTK(Bruton-Tyrosinkinase)-Inhibitor-basierte Therapie** gewählt werden (Empfehlung 4.3). Die Auswahl richtet sich nach der Patientenpräferenz und individuellen Komorbiditäten.

Die BTK ist Teil des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs und reguliert das Überleben, die Aktivierung, die Differenzierung und die Interaktion von B-Zellen mit ihrer Umgebung. Der erste zugelassene BTK-Inhibitor war Ibrutinib. BTK-Inhibitoren der 2. Generation sind Zanubrutinib und Acalabrutinib. Venetoclax ist bislang der einzige zugelassene Inhibitor des Bcl-2-Proteins. Dieses Protein beeinflusst die Permeabilität der mitochondrialen Membran und verhindert dadurch den programmierten Zelltod. Es wird bei CLL überexprimiert, seine Inhibition induziert die Apoptose in den Krebszellen.

Venetoclax- und BTK-Inhibitor-basierte Therapien haben Chemoimmuntherapien als Behandlungsstandard der CLL abgelöst (siehe Leitlinie 1.0). Sowohl Venetoclax als auch BTK-Inhibitor-basierte Therapien führten in randomisierten Studien zu einem längeren PFS sowie teilweise auch zu einem längeren OS als Chemoimmuntherapien. Aktuell liegen keine randomisierten Vergleiche zwischen Venetoclax-basierten Therapien und BTK-Inhibitoren vor. Es lässt sich deshalb aktuell nicht beurteilen, welche der beiden Therapieformen wirksamer ist.

Bei unmutiertem IGHV-Status und/oder TP53-Mutation/Deletion war das PFS unter Venetoclax-Obinutuzumab signifikant kürzer als bei mutiertem IGHV-Status und/oder TP53-Wildtyp. Der Einfluss dieser genetischen Faktoren auf die Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren scheint geringer zu sein, die Studienlage hierzu ist jedoch widersprüchlich. Die Leitlinie empfiehlt unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl BTK-Inhibitoren als auch Kombinationstherapien mit Venetoclax-Obinutuzumab bzw. Ibrutinib-Venetoclax (Empfehlung 4.4).

Venetoclax-basierte Therapien erfolgen über etwa ein Jahr, während die Therapie mit BTK-Inhibitoren eine Dauertherapie darstellt. Nach Abschluss einer Venetoclax-basierten Erstlinientherapie beträgt die therapiefreie Zeit bis zur Einleitung einer Zweitlinientherapie im Median sechs bis sieben Jahre. Bei der Wahl zwischen Venetoclax-basierten Therapien und BTK-basierten Therapien sollte deshalb die Patientenpräferenz bezüglich der Therapiedauer berücksichtigt werden (Empfehlung 4.7).

Die Auswahl der Erstlinientherapie wird durch individuelle Komorbiditäten beeinflusst. Bei hoher CLL-Last und eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) besteht unter Venetoclax ein erhöhtes Risiko für ein Turmorlysesyndrom, sodass bei dieser Patientengruppe vorzugsweise BTK-Inhibitoren eingesetzt werden sollten (Empfehlung 4.6). Im direkten, randomisierten Vergleich traten unter den BTK-Inhibitoren der zweiten Generation Zanubrutinib und Acalabrutinib weniger kardiale Ereignisse auf als unter Ibrutinib. Wenn bei älteren oder kardial vorerkrankten Patienten als Erstlinientherapie ein BTK-Inhibitor gewählt wurde, sollten Zanubrutinib und Acalabrutinib deshalb gegenüber Ibrutinib bevorzugt empfohlen werden (Empfehlung 4.5).

Welche Empfehlungen gibt die Leitlinie zur Infektionsprophylaxe und zur Behandlung von Infektionen?

Eine generelle Prophylaxe mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika ist bei CLL nicht indiziert. Bei rezidivierenden Infektionen kann prophylaktisch eine **Immunglobulin-Substitution** angeboten werden, wenn ein sekundärer Immundefekt (IgG < 4 g/l mit IgG 0,2 bis 0,4 g/kg KG) nachgewiesen ist (Empfehlung 9.1). Die vorliegenden, überwiegend älteren Studien zeigten eine Verringerung der bakteriellen Infektionsrate durch die prophylaktische Immunglobulin-Gabe, belegten aber keine Reduktion der Mortalität.

Die Leitlinie empfiehlt gemäß RKI/STIKO **Impfungen** gegen COVID-19 (Empfehlung 9.4), Influenza (Empfehlung 9.5), Pneumokokken (Empfehlung 9.6), Varizella-Zoster (Empfehlung 9.7), Hepatitis B (Empfehlung 9.8) sowie – bei fehlender Grundimmunisierung – gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis (Empfehlung 9.9). Außerdem sollte laut Leitlinie eine Impfung gegen RSV erfolgen (Empfehlung 9.11). Inaktivierte Impfstoffe sind sicher und können im Allgemeinen ohne Risiko verwendet werden. Lebendimpfstoffe sind weitestgehend kontraindiziert, da sie grundsätzlich bei Immunsupprimierten Infektionen auslösen können. Unter der Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper sind mit Ausnahme der Impfungen gegen COVID-19 und Influenza alle anderen Impfungen vor oder frühestens sechs Monate nach Therapieende zu verabreichen.

Unter einer Venetoclax- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie sollte beim Einsatz von **Antiinfektiva** eine Reduktion der CLL-Therapie entsprechend der Fachinformation aufgrund des **Interaktionspotenzials** erfolgen (Empfehlung 9.3). Die Komedikation mit Triazolen, Fluorchinolonen, Makroliden und HIV-Proteasehemmern ist zu vermeiden, da sie als starke Inhibitoren des CYP3A den Medikamentenspiegel der zielgerichteten CLL-Therapeutika anheben.

Weitere Materialien

- Der **Leitlinienreport** informiert über die Methodik der Leitlinienentwicklung. In den **Evidenztabelle**n finden sich Informationen zur Qualität der eingeschlossenen Studien und zu den Studienergebnissen.
- Die Patientenleitlinie **Chronische lymphatische Leukämie (CLL)** wird derzeit aktualisiert.

Quelle

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Version 2.0 – Dezember 2024. AWMF-Registernummer: 018-032OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/file-admin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf.

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

Interessenkonflikte

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

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

PD Dr. med. Sebastian Fetscher, Lübeck

Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Beteiligung der AkdÄ im Jahr 2024

Hintergrund

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

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

Über den Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung wurde in AVP 1/2016 berichtet (2). Weitere Informationen dazu findet man auf der [G-BA-Website](#). Das Ausmaß des Zusatznutzens eines Arzneimittels wird nach der Nutzenbewertungsverordnung definiert. Die Kategorien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Unterschiedliche Kategorien nach Nutzenbewertungsverordnung (1)

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

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Literatur

1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V [Stand: 21.3.2025]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>.

Vertraulicher Erstattungsbetrag:

Mit Beschluss des Medizinforschungsgesetzes ist es seit dem 01.01.2025 möglich, dass ein pharmazeutischer Unternehmer nach einer Verhandlung oder Festsetzung eines Erstattungsbetrages unter spezifischen Voraussetzungen bestimmen kann, dass ein Erstattungsbetrag nicht im Preis- und Produktverzeichnis gelistet wird (vgl. § 130b Abs. 1c SGB V) und somit u. a. nicht mehr für Ärztinnen und Ärzte sowie in Apotheken ersichtlich ist. Erklärtes Ziel dieser Regelung war, Deutschland als Forschungs- und Produktionsstandort für die pharmazeutische Industrie attraktiver zu machen.

2 Bickel B. [Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte](#). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2016; 43(1):43–7.

Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ wurde als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis vom G-BA als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V). Die [AkdÄ-Stellungnahmen](#) zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden auf der Website der AkdÄ veröffentlicht und im Anschluss an die mündliche Anhörung beim G-BA über den AkdÄ-Newsletter „AkdÄ News“ an die Abonnenten versendet ([Anmeldung](#)). Zu ausgewählten versorgungsrelevanten Wirkstoffen findet sich nach Beschlussfassung durch den G-BA eine Zusammenfassung in AVP in der Rubrik „Neue Arzneimittel: Frühe Nutzenbewertung“ ([Archiv „Neue Arzneimittel“](#)).

Die AkdÄ hat sich im Zeitraum 01.01.2011–31.12.2024 an insgesamt 263 Verfahren beteiligt. Legt man die Gesamtzahl der Verfahren in diesem Zeitraum beim G-BA von 1097 zugrunde, liegt die durchschnittliche jährliche Beteiligung der AkdÄ bei 24 % (**Abbildung 1**). In **Tabelle 2** ist die Beteiligung der AkdÄ im Jahr 2024 dargestellt. Die Anzahl der AkdÄ-Beteiligungen an den Stellungnahmeverfahren nach Therapiegebieten sind in **Abbildung 2** dargestellt.

Die Bewertung des Zusatznutzens durch die AkdÄ wird im Fazit der Stellungnahme festgehalten. Dabei stuft die AkdÄ bei 53 % der 263 eingereichten Stellungnahmen den Zusatznutzen als nicht belegt ein (**Abbildung 3**). Der G-BA beschloss diese Kategorie bei 47 % der 1058 erfolgten Verfahren (**Abbildung 4**). In ihrem Fazit sah die AkdÄ bei 16 % ihrer Stellungnahmen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der G-BA beschloss bei 19 % der Verfahren einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (**Abbildungen 3 und 4**).

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat in den 14 Jahren seit seiner Einführung eine deutlich höhere Transparenz implementiert hinsichtlich der Ergebnisse klinischer Studien, auf deren Basis neue Arzneimittel zugelassen wurden. Damit führte die frühe Nutzenbewertung zu einem enormen Informationsgewinn, von dem alle im solidarisch finanzierten Gesundheitswesen in Deutschland profitieren: Patientinnen und Patienten, Ärzteschaft sowie gesetzliche und private Krankenversicherung (3).

Seit dem 01.10.2020 erhalten Vertragsärztinnen und -ärzte einen Hinweis in ihrer Verordnungssoftware, wenn für ein Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt. Unter anderem sind dabei Angaben über das Anwendungsgebiet, die Aussagesicherheit, das Ausmaß des Zusatznutzens und die Ergebnisse der klinisch relevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) erhältlich. Ein Hyperlink ermöglicht den direkten Zugriff auf den Beschluss auf der Internetseite des G-BA. Zudem sind Recherchen möglich, für welche Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt (4).

³Der zeitliche Rahmen eines Verfahrens der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V wurde gesetzlich auf sechs Monate pro Arzneimittel festgesetzt. Die Beteiligung der AkdÄ beginnt mit der Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung und der Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und dauert drei Wochen, nach denen eine Stellungnahme eingereicht wird. In den darauffolgenden neun Wochen findet die mündliche Anhörung beim G-BA, an der die AkdÄ teilnimmt, statt und es erfolgt die Gesamtabwägung auf Grundlage der Dossierbewertung und der Stellungnahmen beim G-BA. Erst danach wird ein Beschluss des G-BA veröffentlicht. Zwischenzeitlich sind aber mehrere weitere Verfahren angelaufen, immer zum 1. und 15. eines Monats. In diesem Beitrag sind alle Verfahren berücksichtigt worden, für die die AkdÄ bis zum 22.12.2024 eine Stellungnahme eingereicht hat und zu denen der G-BA bis zum 20.02.2025 einen Beschluss veröffentlicht hat.

3 Zieschang M, Rosien U. [Arzneimittelinnovationen: Nutzen, Schaden, Profit – Bericht über die Jubiläumsveranstaltung aus Anlass des 50. Jahrgangs DER ARZNEIMITTELBRIEF](#). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2017; 44(1):45–9.

4 Kassenärztliche Bundesvereinigung. [Publikationen: Praxisinformationen von A bis Z \[Stand: 21.3.2025\]](#). Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/praxisinformationen.php>.

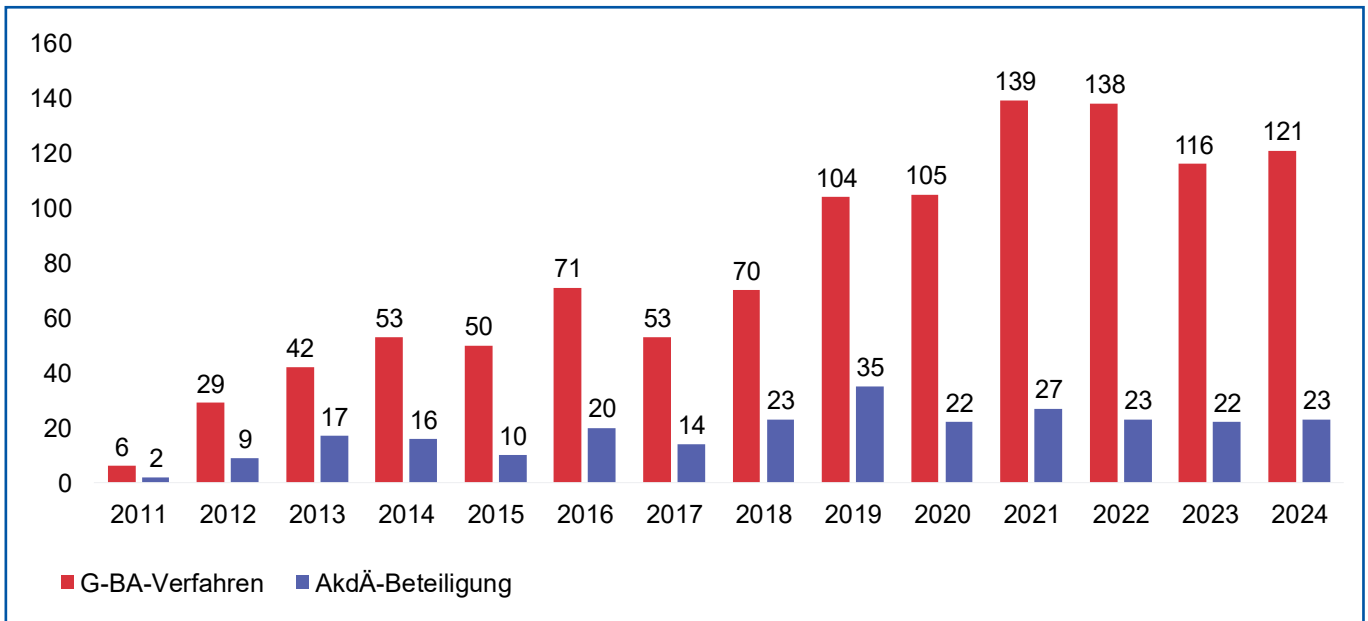


Abbildung 1: Jährliche Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung (Angaben absolut; Zeitraum: 01.01.2011–31.12.2024; n = 263)

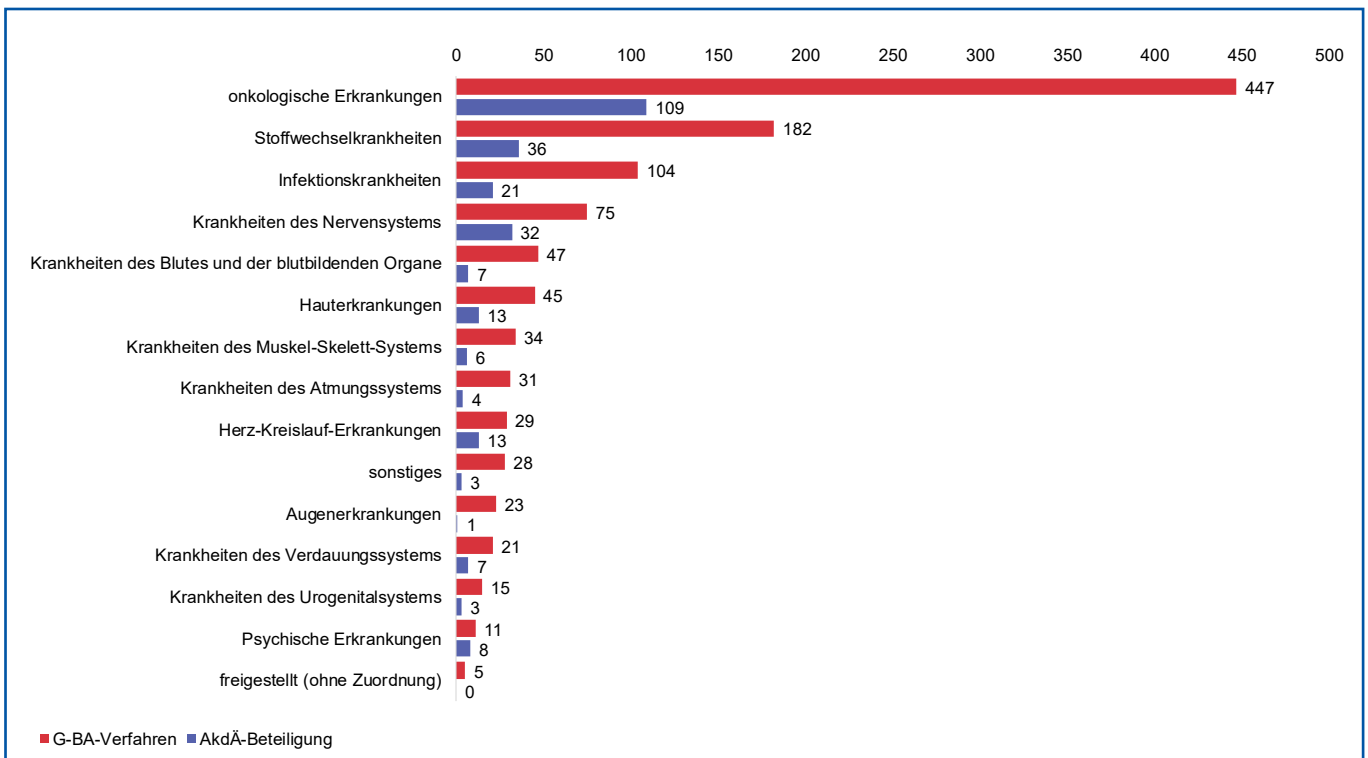


Abbildung 2: Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung nach Therapiegebieten (Angaben absolut; Zeitraum: 01.01.2011–31.12.2024; n = 263)

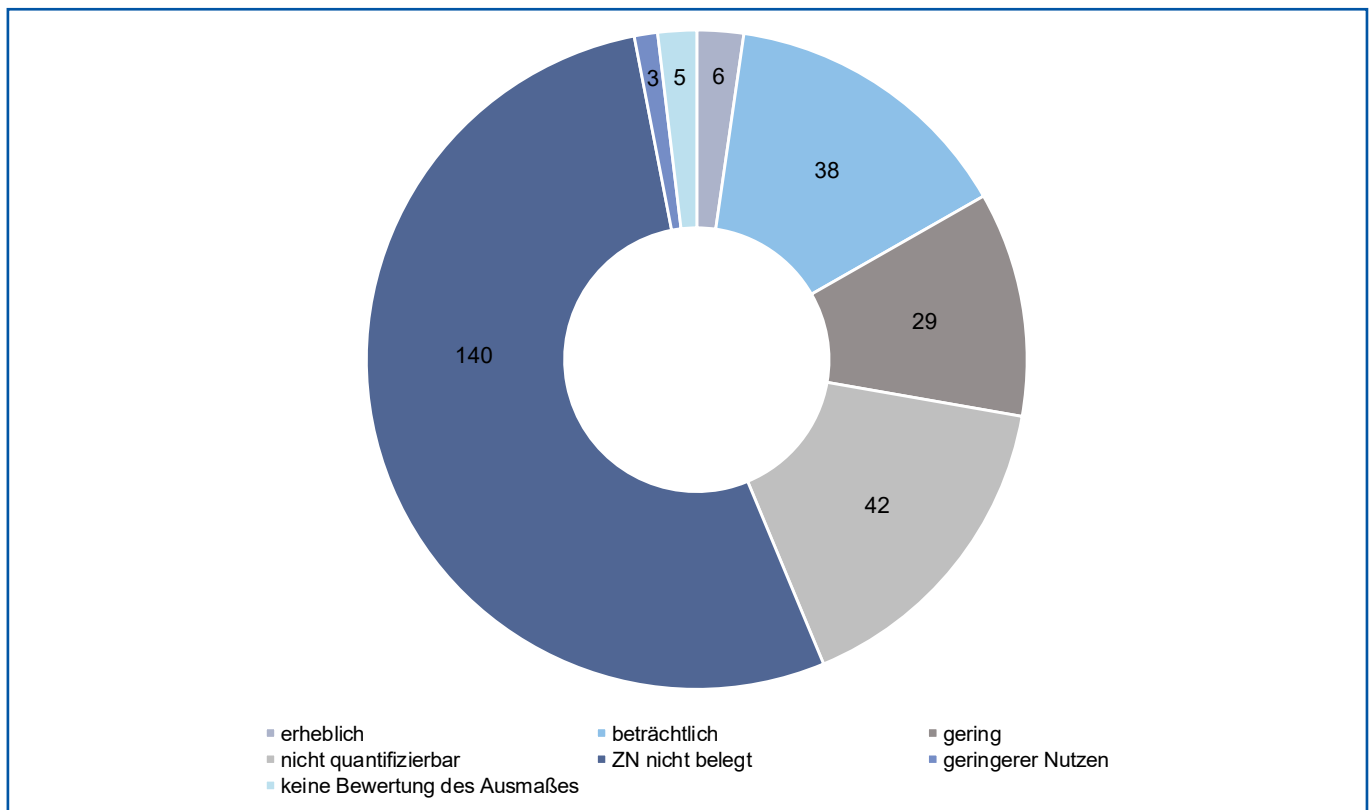


Abbildung 3: AkdÄ-Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum: 01.01.2011–31.12.2024; n = 263)

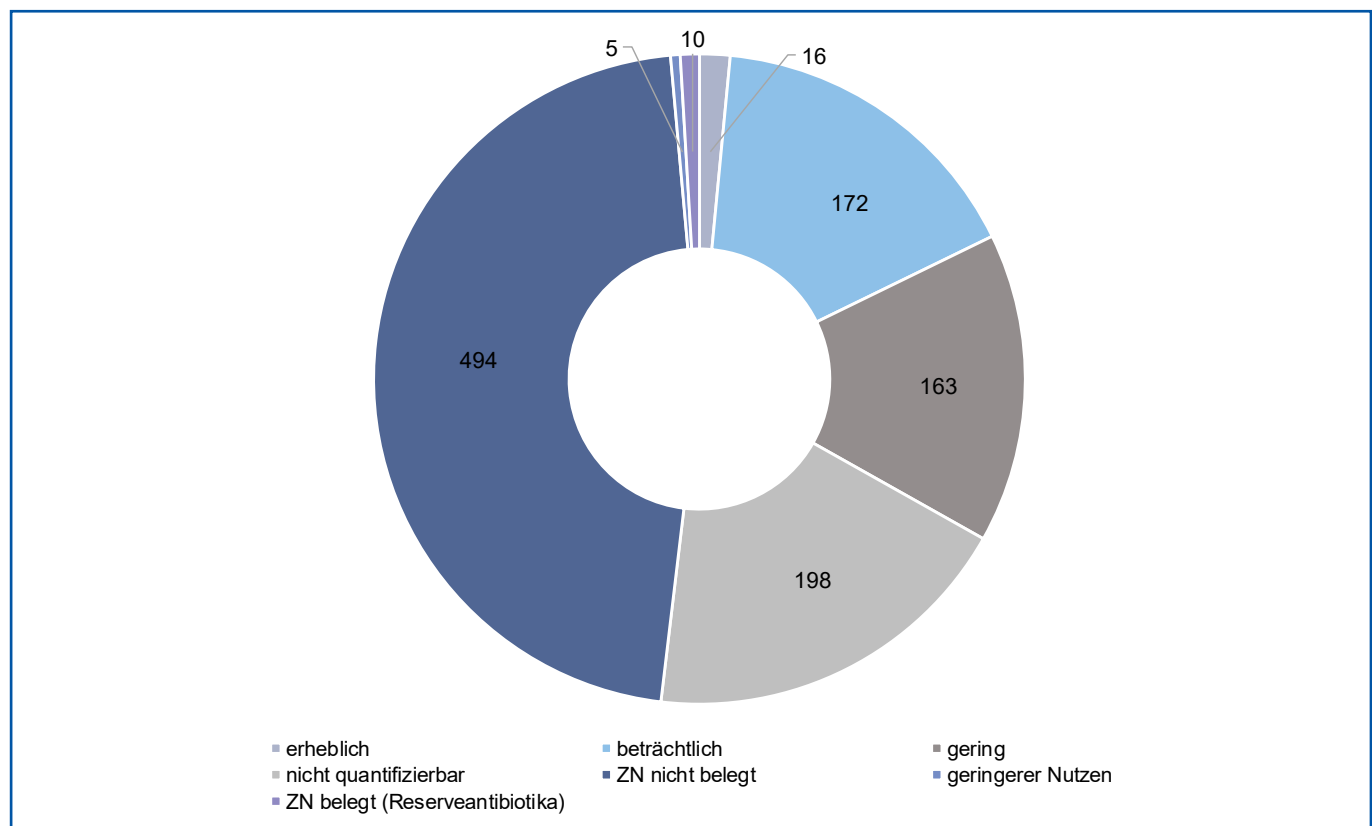


Abbildung 4: Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum: 01.01.2011–31.12.2024, n = 1058 [Veröffentlichung der Beschlüsse bis zum 20.02.2025]). Berücksichtigt wurden alle Verfahren, zu denen bis zum 22.12.2024 eine Stellungnahme beim G-BA eingereicht werden konnte und für die der G-BA einen Beschluss bis zum 20.02.2025 veröffentlicht hat. Die Anzahl der Beschlüsse (1058) ergibt sich aus der Gesamtanzahl der eingeleiteten Verfahren ohne freigestellte (n = 10) bzw. eingestellte (n = 29) Verfahren.

Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 01.01.2024–31.12.2024), n = 23
Quelle: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Wirkstoff	Indikation (G-BA)
Abaloparatid (Eladynos®)	Osteoporose, postmenopausale Frauen
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär Neubewertung nach Fristablauf; Orphan Drug
Baricitinib (Olumiant®)	polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF– polyartikulär und erweitert oligoartikulär, ≥ 2 Jahre nAWG
Daratumumab (Darzalex®)	Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison Neubewertung nach Fristablauf; Orphan Drug
Dupilumab (Dupixent®)	COPD nAWG
Elranatamab (Elrexfio®)	Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mindestens 3 Vortherapien
Enalapril (Aquameldi®)	Herzinsuffizienz, < 18 Jahre
Etrasimod (Velsipity®)	Colitis ulcerosa, ≥ 16 Jahre
Evinacumab (Evkeeza®)	homozygote familiäre Hypercholesterinämie, ≥ 12 Jahre
Fezolinetant (Veoza®)	moderate bis schwere vasomotorische Symptome (VMS), mit der Menopause assoziiert
Futibatinitib (Lytgobi®)	Cholangiokarzinom, mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie
Idecabtagen vicleucel (Abecma®)	Multiples Myelom, mindestens 3 Vortherapien Neubewertung Orphan > 30 Mio; Orphan Drug Multiples Myelom, mindestens 2 Vortherapien nAWG; Orphan Drug
Insulin icodec (Awiqli®)	Diabetes mellitus Typ 1
Insulin icodec (Awiqli®)	Diabetes mellitus Typ 2
Niraparib/Abirateronacetat (Akeega®)	Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on
Nirsevimab (Beyfortus®)	Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison
Nirsevimab (Beyfortus®)	Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 2. RSV-Saison, ≤ 24 Lebensmonate nAWG
Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Ryeqo®)	Endometriose, nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung nAWG
Talazoparib (Talzenna®)	Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, in Kombination mit Enzalutamid nAWG
Tirzepatid (Mounjaro®)	Diabetes mellitus Typ 2
Ublituximab (Briumvi®)	schubförmige Multiple Sklerose
Vadadustat (Vafseo®)	symptomatische Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (CKD)
Zilucoplan (Zilbrysq®)	Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+

nAWG: neues Anwendungsgebiet

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

Nebenwirkungen aktuell

Akutes Nierenversagen und Elektrolytungleichung unter Indapamid und Torasemid

Der Fall

Ein 84-jähriger Mann erhielt seit mehreren Monaten eine antihypertensive Kombinationstherapie aus Indapamid (1x tgl. 1,25 mg), Bisoprolol (1x tgl. 5 mg), Perindopril (1x tgl. 5 mg) und Amlodipin (1x tgl. 5 mg). Drei Wochen nach Beginn einer zusätzlichen Therapie mit Torasemid (20 mg/Tag) stürzte der Mann nachts im Bad. Die Ursache des Sturzes ist unklar. Bei Eintreffen des Rettungsdienstes fiel kurzzeitig eine verwaschene Sprache sowie eine Synkope auf. Laut Ehefrau hatte der Patient in der vergangenen Woche kaum gegessen, weniger als ein Liter pro Tag an Flüssigkeit zu sich genommen und an gipsartigen Diarrhöen gelitten. Zudem beschrieb sie eine seit längerem bestehende demenzielle Symptomatik mit nächtlicher Unruhe und Halluzinationen. Vier Monate vor dem aktuellen Ereignis war bei komplizierter Cholezystolithiasis eine Stenteinlage in den linken Ductus hepaticus erfolgt.

Im Labor der Notaufnahme zeigte sich eine Hyponatriämie (129 mmol/l), eine Hypokaliämie (2,98 mmol/l), ein Kreatininanstieg (147 µmol/l) und stark hypotone Blutdruckwerte. Eine Fraktur als Folge des Sturzes wurde ausgeschlossen. Sonographisch ergab sich kein Hinweis auf ein postrenales Nierenversagen. Bis auf Bisoprolol wurden alle Antihypertensiva pausiert. Unter Flüssigkeitszufuhr und der Gabe von Kalium normalisierten sich die Elektrolytwerte innerhalb von drei Tagen und der Patient wurde wieder in die Häuslichkeit entlassen.



© Adobe Stock | Photo Session

Abbildung 1: Die gleichzeitige Gabe von Schleifendiuretika wie Torasemid und Thiazid kann eine starke Absenkung des Blutdruckes bedingen.

Bewertung

Bei der vorliegenden Fallmeldung fehlen leider relevante Informationen. Insbesondere ist unklar, ob bei dem Patienten bereits vor der akuten Verschlechterung eine Nierenfunktionsstörung bestand und mit welcher Indikation eine Intensivierung der Therapie mittels Torasemid erfolgte. Außerdem liegt der Verlauf der Blutdruckwerte nicht vor. Trotz dieser Einschränkungen erscheint ein kausaler Zusammenhang zwischen der sequenziellen Nephronblockade und den beschriebenen unerwünschten Ereignissen wahrscheinlich. Laut Fachinformation (1) besteht bei einer Hyponatriämie unter Indapamid das Risiko eines plötzlichen Blutdruckabfalls. Es wird deshalb empfohlen, „systematisch nach klinischen Anzeichen eines gestörten Wasser- und Elektrolyt-Haushalts

Literatur

- 1 Viatrix Healthcare GmbH. Fachinformation „Perindopril-Arginin/Indapamid Viatrix 2,5 mg/ 0,625 mg Filmtabletten“; September 2022.

	<p><i>zu suchen, die bei Episoden von interkurrentem Durchfall oder Erbrechen auftreten können.</i>“ Der hier vorgestellte ältere, multimorbide Patient litt unter Diarrhöen und nahm – eventuell mitbedingt durch die demenzielle Symptomatik – nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich. Er war somit bereits unter einer Monotherapie mit Indapamid besonders gefährdet für eine Hypovolämie, hypotone Dysregulation und Elektrolytentgleisung. Dieses Risiko wurde durch die additive Gabe von Torasemid weiter erhöht (2). Zudem führt Torasemid zur Wirkungsverstärkung antihypertensiver Arzneimittel, insbesondere von ACE-Hemmern. Bei einer multifaktoriellen Genese ist die zusätzliche Gabe von Torasemid als unmittelbarer Auslöser der gemeldeten Symptomatik anzunehmen.</p>
Fazit	<p>Eine sequenzielle Nephronblockade aus Schleifendiuretikum und Thiazid ist mit einem erhöhten Risiko für Hypovolämie, Hypotonie und Elektrolytentgleisungen verbunden. Ältere, multimorbide Patienten sind besonders gefährdet. Die Indikation sollte streng gestellt werden und der Volumen- und Elektrolythaushalt engmaschig überwacht werden. Tägliche Kontrollen des Gewichts („Gewichtstagebuch“) können helfen den Wasserhaushalt zu überwachen. Die Patienten (und gegebenenfalls ihre Angehörigen) sollten darüber aufgeklärt werden, dass bei einer verminderten Trinkmenge und/oder erhöhtem Flüssigkeitsverlust durch Erbrechen bzw. Durchfall der behandelnde Arzt zeitnah konsultiert werden sollte, um die Behandlung anzupassen, z. B. durch Dosisreduktion der Diuretika.</p>

² Viatrix Healthcare GmbH. Fachinformation „Unat“; Juli 2022.

Die AkdÄ
AVP@baek.de

Internationale Berichte zu Nebenwirkungen

Die Schweizer Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte Swissmedic berichtet aktuell in ihrem Newsletter von zwei interessanten Nebenwirkungsfällen:

Hyperkaliämie unter Behandlung mit einem Sartan und einem NSAR

Bei einer betagten Patientin zeigte sich nach einem Sturzereignis eine schwere Hyperkaliämie (6,8 mmol/l). Gleichzeitig waren der gemessene CK-, Natrium-, Kreatinin-/GFR- und pH-Wert normwertig. Die Patientin nahm neben Valsartan 240 mg täglich auch das NSAR Acemetacin regelmäßig (bis zu täglich) ein. Bereits vor einem Monat war eine leichte Hyperkaliämie (5,2 mmol/l) unter dieser Kombinationstherapie aufgetreten und Valsartan wurde pausiert (1).

Es ist bekannt, dass Sartane und NSAR zu einer Hyperkaliämie führen können. Sartane hemmen die Wirkung von Angiotensin II und die dadurch bedingte Vasokonstriktion sowie die Freisetzung von Aldosteron, was eine Blutdrucksenkung bedingt. Aufgrund der verminderten Aldosteronfreisetzung wird die renale Kaliumausscheidung reduziert, was das Risiko einer Hyperkaliämie erhöht. NSAR hemmen die Bildung von Prostaglandinen und damit auch die Synthese von Prostacyclin, das kaliuretisch wirkt. Zudem wird der renale Blutfluss verringert, sodass das distale Natriumangebot reduziert und indirekt die Aldosteronwirkung beeinträchtigt wird. Die gleichzeitige Verabreichung von Sartanen mit NSAR kann eine Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung nach sich ziehen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen.

Die Kombination mehrerer Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie verursachen können, erhöht das Risiko für diese bekannte Nebenwirkung. Besonders zu beachten ist dieses Risiko, wenn weitere Faktoren vorhanden sind, die eine Hyperkaliämie begünstigen. Die Fachinformationen dieser Arzneimittel weisen auf das Risiko hin und empfehlen ggf. eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliumspiegels, insbesondere zu Beginn der Kombinationsbehandlung. Die Patienten sollten auf die Einhaltung einer ausreichenden Hydratisierung hingewiesen werden. Bei neu aufgetretener Hyperkaliämie sollten die eingenommenen Arzneimittel als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Neben kaliumsparenden Diuretika und Kalium-haltigen Präparaten kommen u. a. auch Sartane, NSAR, COX-2-Inhibitoren, ACE-Hemmer in Betracht.

Eosinophile Ösophagitis unter einer oralen Immuntherapie bei Erdnussallergie

Aufgrund eines aktuellen Fallberichts erinnert Swissmedic an die eosinophile Ösophagitis als eine Nebenwirkung einer oralen Immuntherapie bei Erdnussallergie mit dem Arzneimittel Palforzia.

Während der Dosissteigerungsphase entwickelte ein Kind Schluckbeschwerden und Schmerzen hinter dem Brustbein sowie postprandiale Dyspnoe. Die Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis wurde histologisch bestätigt. Die Behandlung mit Palforzia wurde abgesetzt. Der Patient wurde mit oralen Steroiden behandelt und erholte sich innerhalb von zwei Monaten (2).

Literatur

1 Swissmedic. Hyperkaliämie unter Behandlung mit einem Sartan und einem NSAR. [Stand: 15.3.2025]. Verfügbar unter: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/pharmacovigilance/vigilance-news/hyperkaliaemie-unter-behandlung-mit-sartan-und-nsar.html>.

Mehr Information zu Ursachen und Behandlung von Hyperkaliämie finden Sie in unserem Beitrag aus dem AVP-Heft 1/2023: Zieschang M. [Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen](#). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2023*; 50 (1):14–29.

2 Swissmedic. Eosinophile Ösophagitis unter einer oralen Immuntherapie bei Erdnussallergie [Stand: 15.3.2025]. Verfügbar unter: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/pharmacovigilance/vigilance-news/eosinophile-oesophagitis-einer-immuntherapie-bei-erdnussallergie.html>.



© Adobe Stock | #103338422 | Nik_Merkulov

Palforzia ist indiziert zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie. Die eosinophile Ösophagitis ist eine bekannte, gelegentliche und potenziell schwerwiegende Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Behandlung mit Palforzia (3). Bei chronischen/rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen unter der Behandlung, insbesondere bei Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie) in allen Altersgruppen oder bei Nahrungsverweigerung und Gedeihstörung bei Kleinkindern und jüngeren Patienten (im Alter von 1 bis 3 Jahren), sollte die Möglichkeit einer IgE- oder nicht IgE-vermittelten gastrointestinalen Erkrankungen wie eosinophile Ösophagitis in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schweren oder anhaltenden gastrointestinalen Symptomen wie Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Brustkorbschmerz oder Abdominalschmerz muss die Behandlung abgesetzt und die Diagnose einer eosinophilen Ösophagitis in Betracht gezogen werden. Eine Abklärung durch eine Ösophago-Gastroskopie wird empfohlen.

Eine eosinophile Ösophagitis ist auch als mögliche Nebenwirkung u. a. bei einer oralen Immuntherapie mit den allergenextrakthaltigen Arzneimitteln Acarizax, Grazax, Itulazax, Oralair, Orylmyte, Osiris und Ragwizax (4) bekannt.

3 Stallergenes GmbH. Fachinformation „Palforzia 0,5 / 1 / 10 / 20 / 100 mg Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln“; Dezember 2024.

4 Aktuelle Fachinformationen der genannten Fertigarzneimittel. [Stand: 15.3.2025] Verfügbar unter: https://www.cgm.com/deu_de/loesungen/apotheke/apothekensysteme/lauer-taxa.html.

Medikationsfehler im Notfall: Gefahr für alle

Der Fall

An die AkdÄ wurde ein Medikationsfehler gemeldet: Ein zweijähriges Kind erlitt während einer Untersuchung im Krankenhaus eine allergische Reaktion. Beim Verabreichen des Epinephrin-haltigen Autoinjektor *Fastjekt Junior* wurde, wie erforderlich, die blaue Sicherheitskappe entfernt. Der Autoinjektor wurde aber versehentlich falsch herum angewendet: mit der orangen Seite nach oben und die weiße Seite zum Oberschenkel des Patienten. Dabei war der Faustgriff nicht wie erforderlich seitlich, sondern mit dem Daumen oben wie in Abbildung 1. Der Arzt durchstach den eigenen Daumen und verabreichte sich selbst das Arzneimittel. Glücklicherweise entstand weder für den Patienten noch für den Arzt ein Schaden. Der Patient wurde mit Prednisolon und Clemastin i.v. behandelt.

Dicheva-Radev, S.
Rascher, W.



Abbildung 1: Falsche Handhabung eines Epinephrin-haltigen Autoinjektor: Die blaue Sicherheitskappe ist nicht abgezogen und der Daumen ist an der falschen Stelle.

Das Arzneimittel

Fastjekt Junior enthält 1 mg Epinephrin (Adrenalin) und ist indiziert zur Notfallbehandlung einer schweren allergischen Reaktion (Anaphylaxie) auf z. B. Insektenstiche oder -bisse, Nahrungsmittel, Medikamente oder andere Allergene und bei idiopathischer oder durch Anstrengung ausgelöster Anaphylaxie (1).

In Deutschland sind zudem weitere Autoinjektoren mit Epinephrin (in unterschiedlichen Dosierungen für pädiatrische bzw. für erwachsene Patienten) für diese Indikation erhältlich: *Anapen*, *Emerade*, *Jext*. Unter dem Namen *Epipen* bzw. *Epipen Junior* werden Re- und Parallelimport-Arzneimittel zu *Fastjekt* und *Fastjekt Junior* in Deutschland vertrieben.

Der Medikationsfehler

Als Gründe für den Medikationsfehler, der durchaus schwerwiegende Folgen hätte haben können, wurden angegeben: unruhiges und abwehrendes Kind, Stresssituation, das Verhalten der Kindsmutter und die fehlende Erfahrung des Arztes mit dem Arzneimittel. Der Melder wies aber auch auf einige Produkteigenschaften hin, die die sichere Anwendung des Autoinjektors kompromittieren könnten und dadurch die Arzneimitteltherapiesicherheit und die Patientensicherheit gefährden. Diese sind in Abbildung 2 und 3 dargestellt.

Literatur

- 1 Viatris Healthcare GmbH. Fachinformation „Fastjekt Junior“; August 2024.

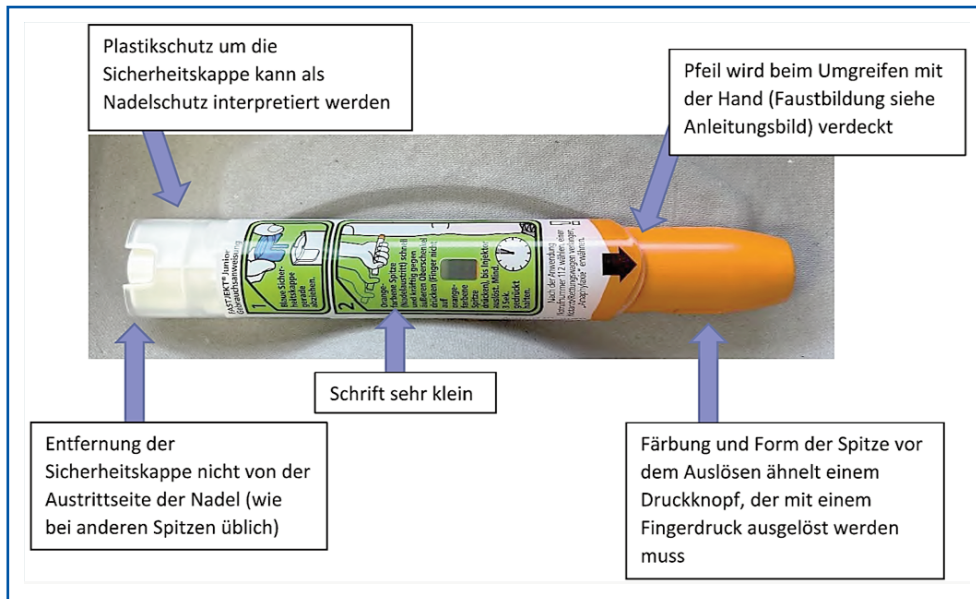


Abbildung 2: Produkteigenschaften, die laut Melder Medikationsfehler begünstigen können
(Genehmigung zur Bildnutzung liegt vor)



Abbildung 3: Fastjekt Junior: Nach Entfernung der blauen Sicherheitskappe weisen beide Enden des Produkts eine Öffnung auf, sodass es nicht ersichtlich ist, wo sich die Injektionsnadel befindet, die erst durch Druck selbsttätig heraustritt.
(Genehmigung zur Bildnutzung liegt vor)

Alle verfügbaren Autoinjektoren – *Anapen*, *Emerade*, *Fastjekt* und *Jext* – sind unterschiedlich zu handhaben und zu bedienen. So muss bei *Fastjekt* lediglich die blaue Sicherheitskappe vor Injektion entfernt werden, während bei *Anapen* eine schwarze Nadelkappe abzuziehen ist, mit der gleichzeitig ein grauer Nadelschutz entfernt wird, und zudem noch eine graue Sicherheitskappe vom roten Auslöseknopf zu entfernen ist. Hier erfolgt die Injektion durch Drücken des roten Auslöseknopf am oberen Ende des Autoinjektors mit dem Daumen, was eine andere Haltung erfordert als der Faustgriff beim *Fastjekt* (Abbildung 4) (2).



Abbildung 4: Handhabung von Anapen bei der Injektion
(Auszug aus (2))

Bei *Emerade* wird lediglich eine Kappe am Nadelende entfernt, bei *Jext* eine gelbe Sicherheitskappe am anderen Ende analog zur blauen bei *Fastjekt* (3, 4).

In der europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen [EudraVigilance](#) findet sich zahlreiche Meldungen zu Medikationsfehlern und abgefangenen Medikationsfehlern bei der Anwendung von Epinephrin wieder. Dazu gehören u. a. die akzidentelle Exposition, Probleme mit der Handhabung des Autoinjektors („*Device difficult to use*“, „*Device use error*“, „*Device use issue*“, „*Wrong technique in device usage process*“, „*Product administration error*“) sowie Verletzungen („*Product package associated injury*“, „*Limb injury*“).

Die versehentliche Injektion von Epinephrin in Finger, Hände und Füße kann eine periphere Ischämie hervorrufen und eine ärztliche Behandlung notwendig machen (1). Es wird geschätzt, dass in den USA jährlich etwa 1000 Fälle von akzidenteller Injektion von Epinephrin mit einem Autoinjektor auftreten (5, 6). Epinephrin-Autoinjektoren für Erwachsene enthalten in der Regel 300 mg Epinephrin. Bei dieser Konzentration ist das Risiko einer peripheren Ischämie gegeben, die zu einer Nekrose führen kann, wenn Epinephrin versehentlich in die Hand oder den Finger injiziert wird, mit der Folge starker akuter Schmerzen und ggf. Neurapraxie (7, 8). Dies ist von besonderer Bedeutung, da die überwiegende Mehrheit der akzidentellen Verletzungen durch Autoinjektoren die Hand oder die Finger betrifft (9). Zudem besteht bei einer versehentlichen Injektion von Epinephrin an der „falschen“ Person (Angehörige, medizinisches Personal) statt an den Patienten die potenzielle Gefahr, die anaphylaktische Reaktion nicht behandeln zu können, da ein weiterer Autoinjektor bzw. andere adäquate Behandlung eventuell nicht verfügbar ist oder nicht schnell genug erfolgen kann.

Risikobewertungsverfahren

2014 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA auf Initiation durch die britische Arzneimittelagentur MHRA eine Überprüfung von Epinephrin-haltigen Autoinjektoren eingeleitet. Dies erfolgte im Anschluss an eine nationale Überprüfung aller im Vereinigten Königreich zugelassenen Autoinjektoren, bei der geprüft wurde, ob bei allen Geräten die intramuskuläre Injektion bei allen Patienten gewährleisten können, um bei einer Anaphylaxie ein rasches Ansprechen zu erzielen (10). Der CHMP stellte dabei fest, dass verschiedene Faktoren dies beeinflussen können. Dazu gehören insbesondere die Nadellänge, die Dicke des Unterhautfettgewebes, die Funktionsweise des Autoinjektors (z. B. Auslösung unter Federspannung oder nicht), der Winkel, in dem das Gerät auf die Haut aufgesetzt wird, und die Kraft, die zur Aktivierung des Injektors aufgewendet wird, – und nicht zuletzt, wie gut der Anwender die Injektionsanweisungen befolgt. Die Schulung der Anwender erschien daher von entscheidender Bedeutung. Alle pharmazeutischen Un-

- 2 Bioprojekt Pharma. Fachinformation „Anapen Junior 150 µg Injektionslösung“; Juli 2023.
- 3 Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH. Fachinformation „Emerade 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen“; Dezember 2021.
- 4 ALK-Abelló A/S. Fachinformation „Jext 150 Mikrogramm“; August 2024.

[EudraVigilance](#) ist die europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen, in die auch alle Fälle aus Deutschland einfließen. Bei der Recherche muss allerdings berücksichtigt werden, dass Meldungen von Verdachtsfällen nicht identisch mit tatsächlichen Nebenwirkungen sind und die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen keinen Rückschluss auf die tatsächliche Häufigkeit der gemeldeten Reaktion erlaubt. Ein Rückschluss auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einem gemeldeten Verdachtsfall einer Nebenwirkung und einem Arzneimittel kann nicht allein auf Basis der Verdachtsmeldungen gezogen werden.

- 5 McCaughran PW, Ellis K, Southall C, Zargar D, Nikkhah D, Mosahebi A. Adrenaline auto-injector injuries: Practical considerations in emergency management in a tertiary hand surgery unit. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(10): e32977. doi: 10.1097/MD.00000000000032977.
- 6 Simons FER, Edwards ES, Read EJ, Clark S, Liebelt EL. Voluntarily reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2):419-423.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.056.
- 7 Walsh K, Baker BG, Iyer S. Adrenaline Auto-injector injuries to digits; a systematic review and recommendations for emergency management. *Surgeon* 2020; 18(5):305–10. doi: 10.1016/j.surge.2020.01.005.
- 8 Fitzcharles-Bowe C, Denkler K, Lalonde D. Finger injection with high-dose (1:1,000) epinephrine: Does it cause finger necrosis and should it be treated? *Hand (N Y)* 2007; 2(1):5–11. doi: 10.1007/s11552-006-9012-4.
- 9 Mrvos R, Anderson BD, Krenzlok EP. Accidental injection of epinephrine from an autoinjector: invasive treatment not always required. *South Med J* 2002; 95(3):318–20.
- 10 European Medicines Agency. Verbesserung der Schulungswerkzeuge zur Unterstützung von Patienten, die einen Adrenalin-Autoinjektor verwenden. EMA/465403/2015; London, 14.8.2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/referral/adrenaline-auto-injectors-article-31-referral-better-training-tools-recommended-support-patients-using-adrenaline-auto-injectors_de.pdf.

ternehmer, die Epinephrin-Autoinjektoren vertreiben, wurden deshalb aufgefordert, Schulungsmaterial für Patienten wie auch für medizinisches Fachpersonal zu entwickeln, um eine optimale Anwendung zu gewährleisten. Dazu gehören ein Trainingsgerät („Dummy-Gerät“ ohne Wirkstoff und Nadel), mit dem Patienten – aber auch für Angehörige der Heilberufe wie Ärztinnen und Ärzte – die Anwendung üben können, audiovisuelle Materialien, die detailliert zeigen, wie das Gerät zu bedienen ist, und eine Checkliste für die Verschreibenden, um sicherzustellen, dass der Patient vor Anwendung des Autoinjektors ausreichend informiert wird. Außerdem wurden die Produktinformationen der Epinephrin-Autoinjektoren mit weiteren Warnhinweisen aktualisiert, u. a. der Empfehlung, dass Patienten zwei Autoinjektoren verschrieben werden sollten, die sie ständig bei sich haben sollten, und eine Empfehlung, Familienmitglieder, Betreuungspersonen oder Lehrer bezüglich der Autoinjektor-Anwendung zu schulen.

Schulungsmaterial

Die Gebrauchsinformation („Packungsbeilage“ für Patienten) und die Fachinformation (für Angehörige der Heilberufe) geben darüber Auskunft, wie ein Arzneimittel bestimmungsgemäß angewandt wird. So ist die Anwendung von Epinephrin-Autoinjektoren in der Gebrauchs- und Fachinformation, u. a. auch anhand von Bildern und grafischen Darstellungen, ausführlich beschrieben. Ergänzend gibt es für zahlreiche Arzneimittel spezifisches Schulungsmaterial mit weiteren Empfehlungen, wie sich Risiken für die Patienten so weit wie möglich vermeiden lassen. Wie die Fach- und Gebrauchsinformation kann dieses Schulungsmaterial Bestandteil der Zulassung eines Arzneimittels sein oder zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund von z. B. Risikobewertungsverfahren beauftragt werden (wie im Fall der Epinephrin-Autoinjektoren). Schulungsmaterial wird von den zuständigen Behörden geprüft und genehmigt und vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt. Es handelt sich dabei z. B. um Leitfäden und Checklisten für Ärzte oder Informationsbroschüren und Ausweise für Patienten. Erkennbar ist behördlich genehmigtes Schulungsmaterial an dem Blaue-Hand-Symbol (Abbildung 5). Das Schulungsmaterial zu Epinephrin-haltigen Autoinjektoren ist auf der [Website des BfArM](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html) verfügbar. Trainingsgeräte können beim jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer angefordert werden.

Genehmigtes Schulungsmaterial („educational material“) ist zu zahlreichen Arzneimitteln verfügbar und auf den Webseiten von BfArM oder PEI aufrufbar.



Abbildung 5: Bei Informationsmaterialien, die mit dem Blaue-Hand-Logo gekennzeichnet sind, handelt sich um behördlich genehmigtes Schulungsmaterial, das die sichere Anwendung des Arzneimittels unterstützen soll. (Quelle: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html)

Fazit

Medikationsfehler können an jedem Schritt im Medikationsprozess bei allen Beteiligten – Ärzte, Apotheker, Pflegepersonal, Patienten, Angehörige – passieren und schwerwiegende Folgen bedingen. Medikationsfehler sollten immer gemeldet werden. Die Meldung hilft, typische Risiken bei der Anwendung von Arzneimitteln aufzudecken und Maßnahmen zu ergreifen, um die Arzneimitteltherapiesicherheit und die Patientensicherheit zu erhöhen. Um Medikationsfehler bei der Anwendung von Epinephrin-haltigen Autoinjektoren effizient zu verhindern, ist essenziell, dass alle, die diese Arzneimittel verabreichen könnten bzw. müssen, die Handhabung dieser Arzneimittel gut kennen. Die Funktionen und Bedienung der Geräte müssen bekannt sein, das regelmäßige Üben mit Trainingsgeräten ohne Wirkstoff und Nadel ist hilfreich, um im Notfall das Arzneimittel sicher anwenden zu können. Behördlich beauftragte und genehmigte Schulungsmaterialien, die das Blaue-Hand-Logo tragen, sind für Patienten und für Ärzte verfügbar und unterstützen die sichere Anwendung der Autoinjektoren.

Interessenkonflikte

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

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

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

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 22.000 Personen den kostenfreien Newsletter abonniert.

Die Risikoinformationen aus dem zweiten Halbjahr 2024, 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 zweiten Halbjahr 2024 (Juli bis Dezember) wurden 31 Drug Safety Mails versendet, 21 zu einem spezifischen Risiko (Tabelle 1), fünf zu geplanten Änderungen der Produktinformation auf dem Boden von der Bewertung von Sicherheitssignalen durch den PRAC (Tabelle 2) sowie fünf zu Änderungen der Produktinformation nach PSUSA (Tabelle 3). Die Drug Safety Mails zu Änderungen der Produktinformationen (Tabellen 2 und 3) werden jeweils kumuliert monatlich versendet und beinhalten in der Regel mehrere Risikoinformationen zu unterschiedlichen Arzneimitteln. Eine Drug Safety Mail informiert aus dem Anlass der MedSafetyWeek über die Verhinderung von Nebenwirkungen und wird in Tabelle 1 mit aufgelistet.

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

Dicheva-Radev, S.

Köberle, U.

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
Alofisel (Darvadstrocel)		
perianale Fisteln bei Morbus Crohn	RHB: Rücknahme vom EU-Markt	DSM 2024-54
CD19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien CAR-T-Zell-Therapie: Idecabtagen vicleucel (Abecma); Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti); Tisagenlecleucel (Kymriah); Brexucabtagen autoleucel (Tecartu); Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)		
hämatologische Neoplasien	RHB: Risiko von sekundären Malignomen mit T-Zell-Ursprung	DSM 2024-29
Cyanokit (Hydroxocobalamin) 5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung		
Antidot bei Cyanidvergiftung	RHB: Qualitätsmangel aufgrund möglicher mikrobieller Kontamination bestimmter Chargen	DSM 2024-51
Deferasirox		
chronische transfusionsbedingte oder nicht transfusionsabhängige Eisenüberladung	Information des BfArM: Anwendungsfehler mit potenzieller Überdosierung beim Wechsel von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Filmtabletten	DSM 2024-53
Estradiol/Dydrogesteron		
Hormonersatztherapie nach der Menopause	Information des BfArM: Neue Kontraindikation bei bestehendem Meningeom oder Meningeom in der Vorgeschichte	DSM 2024-43
Finasterid		
benigne Prostatahyperplasie und androgenetische Alopezie	Bekanntgabe der AkdÄ: „UAW-News International“: Psychiatrische und sexuelle Nebenwirkungen von Finasterid: Empfehlungen der britischen Arzneimittelbehörde (MHRA)	DSM 2024-45
5-Fluorouracil (i.v.)		
onkologische Erkrankungen	RHB: Uracilspiegel zur DPD-Phänotypisierung bei Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht interpretieren bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, da eine Nierenfunktionsstörung zu erhöhten Uracilspiegeln im Blut führen kann.	DSM 2024-46
Glatirameracetat		
schubförmige Multiple Sklerose	RHB: Anaphylaktische Reaktionen können Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten.	DSM 2024-35
Hydroxycarbamid		
myeloproliferative Erkrankungen und Sichelzellanämie	Information des BfArM: Falsch erhöhte Glukosewerte bei Anwendung von Systemen zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung durch Hydroxycarbamid	DSM 2024-44
Medroxyprogesteronacetat		
verschiedene gynäkologische (einschließlich Empfängnisverhütung) und onkologische Indikationen	RHB: Meningeomrisiko und Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos	DSM 2024-42
MedSafetyWeek: Internationale Kampagne zur Meldung von Nebenwirkungen		
„Preventing Side Effects“: Nebenwirkungen verhindern	Nebenwirkungen verhindern: Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Berichte von Nebenwirkungen tragen zur Verbesserung der Arzneimittel(therapie)- und Patientensicherheit bei.	DSM 2024-47

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

Anwendungsgebiet	Beschriebenes Risiko	Quelle
Metalcaptase 300 mg magensaftresistenten Tabletten (Penicillamin)		
Morbus Wilson	Informationsbrief: Zeitlich verzögerte Wirkstofffreisetzung, engmaschigere Kontrolle notwendig hinsichtlich klinischer und laborchemischer Parameter wie Leberwerte, Blutbild, Kupferstoffwechsel-Parameter inklusive einer 24h-Sammelurinuntersuchung, z. B. alle drei statt alle zwölf Monate und ggf. Dosisanpassung.	DSM 2024-32
Metamizol-haltige Arzneimittel		
Analgetika und Antipyretika	RHB: Wichtige Maßnahmen zur Minimierung der schwerwiegenden Folgen des bekannten Risikos für Agranulozytose	DSM 2024-50
Ocaliva (Obeticholsäure)		
primär biliäre Cholangitis	RHB: Empfehlung zum Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union aufgrund eines nicht bestätigten klinischen Nutzens	DSM 2024-31
Oxbryta (Voxelotor)		
hämolytische Anämie infolge Sichelzellerkrankheit	RHB: Aussetzung der EU-Zulassung als Vorsichtsmaßnahme ausgesetzt, solange das Nutzen-Risiko-Verhältnis überprüft wird.	DSM 2024-41
Peritrast		
Röntgenkontrastmittel	RHB: Risiko durch sichtbare Partikel; Partikelfilter mit einer Porengröße $\leq 5 \mu\text{m}$ oder ein Infusionsgerät mit integriertem Partikelfilter mit einer Porengröße $\leq 15 \mu\text{m}$ verwenden	DSM 2024-30 DSM 2024-34
Pseudoephedrin		
symptomatischen Behandlung bei Rhinosinusitis sowie allergischer oder vasomotorischer Rhinitis	Information der AkdÄ aufgrund eines Fallberichts: Erinnerung an die bekannten Risiken Pseudoephedrin-haltiger Arzneimittel: kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Hypertonie, Arrhythmien, Herzversagen, hämorrhagischer Schlaganfall sowie ischämische Ereignisse wie transitorisch-ischämische Attacke, Myokardinfarkt, Hirninfarkt oder ischämische Kolitis	DSM 2024-52
Rabipur (Tollwut-Impfstoff, inaktiviert)		
aktive Immunisierung gegen Tollwut	Informationsbrief: Berichte über Gummipartikel im Impfstoff nach der Rekonstitution – Empfehlungen zur Minimierung des Risikos von Partikeln	DSM 2024-36
Vitamin B12-ratiopharm N Injektionslösung		
Vitamin-B12-Mangel	Informationsbrief: Rückruf aller Chargen wegen sichtbarer Partikel	DSM 2024-38
BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; DSM – Drug Safety Mail; MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; RHB – Rote-Hand-Brief		

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

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Diskutiertes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 13.–16. Mai 2024 DSM 2024-26		
Baricitinib	4.4 Warnhinweise	Hypoglykämie bei Diabetespatienten; eventuell Anpassung der Dosis der Diabetesmedikation
Dabrafenib; Dabrafenib/Trametinib	4.8 Nebenwirkungen	akute febrile neutrophile Dermatose
Manidipin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Ascites: trübes Peritonealeffluat bei Patienten mit Peritonealdialyse; Trübung durch erhöhte Triglycerid-Konzentration im Peritonealeffluat
Propofol	4.8 Nebenwirkungen	Hepatitis, akutes Leberversagen
PRAC-Sitzung vom 10.–13. Juni 2024 DSM 2024-27		
CAR-T-Zell-Therapie: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Brexucabtagen autoleucel (Tecartus); Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti); Idecabtagen vicleucel (Abecma); Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Tisagenlecleucel (Kymriah)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	sekundäre Malignome, einschließlich mit T-Zell-Ursprung
Tisagenlecleucel (Kymriah)	4.8 Nebenwirkungen	anaphylaktische Reaktion; Neurotoxizität
PRAC-Sitzung vom 8.–11. Juli 2024 DSM 2024-37		
Acetazolamid	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Hyperkaliämie
Bumetanid	4.4 Warnhinweise	thrombotische/thromboembolische Ereignisse
Glofitamab	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	schwere Hautreaktionen, einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Dulaglutid; Exenatid; Liraglutid; Lixisenatid; Semaglutid; Tirzepatid; Insulin degludec / Liraglutid; Insulin glargin / Lixisenatid)	4.4 Warnhinweise	Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung, Aspirationspneumonie: Verbliebene Reste von Mageninhalt aufgrund verzögerter Magenentleerung bedenken.
9-valenter Impfstoff gegen humane Papillomviren (rekombinant, adsorbiert); Impfstoff gegen humane Papillomviren [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)	4.8 Nebenwirkungen	Knötchen an der Injektionsstelle (Häufigkeit gelegentlich)
PRAC-Sitzung vom 2.–5. September 2024 DSM 2024-40		
Medroxyprogesteronacetat (MPA; alle Darreichungsformen zur Injektion sowie Darreichungsformen zum Einnehmen mit ≥ 100 mg MPA)	4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Meningeom bzw. Meningeom in der Vorgeschichte
PRAC-Sitzung vom 28.–31. Oktober 2024 DSM 2024-49		
Angiotensin-II-Rezeptorblocker: Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan (Mono- und Kombinationspräparate)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	intestinales Angioödem
Paracetamol (Mono- und Kombinationspräparate)	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-Azidose bei bestimmten Risikofaktoren (z. B. schwere Nierenfunktionsstörung, Sepsis) und bei gleichzeitiger Anwendung von Flucloxacillin

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 Mai 2024 DSM 2024-25		
Clarithromycin	4.3 Gegenanzeigen 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Ergänzungen der Gegenanzeigen (Ivabradin), Warnhinweise (Edoxaban), Wechselwirkungen (Hydroxychloroquin, Chloroquin, Edoxaban, Ivabradin, Kortikosteroide) wegen interaktionsbedingter Risiken
Fentanyl (transdermales Pflaster, Injektionslösung)	4.8 Nebenwirkungen	Dysphagie
Fluconazol	4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit	Möglicherweise Spontanaborte, kardiale Fehlbildungen. Auswaschphase von einer Woche vor Schwangerschaftsbeginn empfohlen, bei längerer Behandlung Kontrazeption erwägen.
Furosemid / Spironolacton	4.5 Wechselwirkungen	Senkung der Plasmakonzentration von oral verabreichtem Furosemid durch Aliskiren mit möglicher verminderter Wirkung
Gentamicin (systemische Anwendung)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	erhöhtes Ototoxizitätsrisiko bei mitochondrialen DNA-Mutationen; akutes Nierenversagen; De-Toni-Fanconi-ähnliches Syndrom bei Patienten, die über längere Zeit mit hohen Dosen behandelt werden; irreversibler Hörverlust, irreversible Taubheit
Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure	4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit	Kontraindikation bei stillenden Müttern, da Mycophenolsäure in die Muttermilch übergeht.
Nortriptylin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Demaskierung eines Brugada-Syndroms. Bei Patienten mit (Verdacht auf) Brugada-Syndrom sollte Nortriptylin vermieden werden. Hyponatriämie
Pravastatin	4.8 Nebenwirkungen	Muskelriss
Piroxicam	4.3 Gegenanzeigen 4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit	Kontraindikation für topisches Piroxicam im 3. Trimenon der Schwangerschaft. Anwendung im 1. und 2. Trimenon nur, wenn dies unbedingt erforderlich ist.
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Juni 2024 DSM 2024-28		
Venlafaxin	4.9 Überdosierung	Risiko einer durch Überdosierung bedingten Hypoglykämie
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im Juli 2024 DSM 2024-33		
Ceftriaxon	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Kounis-Syndrom (schwere allergische Reaktion, die Myokardinfarkt zur Folge haben kann)
Gadoteridol, Gadopentetsäure, Gadobutrol, Gadobensäure	4.4 Warnhinweise 4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit	Diese Wirkstoffe dürfen nicht intrathekal verabreicht werden. Gadolinium ist plazentagängig. Es ist nicht bekannt, ob die Exposition mit gesundheitsschädlichen Auswirkungen für den Fötus verbunden ist.
Gadoxetsäure	4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit	Gadolinium ist plazentagängig. Es ist nicht bekannt, ob die Exposition mit gesundheitsschädlichen Auswirkungen für den Fötus verbunden ist.
Leuprorelin (Depotformulierungen)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Fettleber; schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN); toxischer Hautausschlag; Erythema multiforme
Mercaptopurin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit 4.8 Nebenwirkungen	Stomatitis, Cheilitis, Schleimhautentzündung; Pellagra; Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren; Schwangerschaftscholestase; Wechselwirkungen mit Infliximab und Methotrexat
Mifepriston	4.4 Warnhinweise	kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt und/oder Krampf der Koronararterien und schwere Hypotonie)
Misoprostol (Indikation Schwangerschaftsabbruch)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	kardiovaskuläre Ereignisse (Herzstillstand, Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien sowie schwere Hypotonie)

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)
Moxifloxacin (systemische Anwendung)	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS); fixes Arzneimittellexanthem; photosensitive Reaktionen
Nalbuphin	4.2 Dosierung, Art der Anwendung	Risiko für Medikationsfehler: Verständlichkeit der Dosierungsanweisungen wird verbessert.
Racecadotril	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCAR), einschließlich Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS); anaphylaktischer Schock
Zoledronsäure (Anwendung bei Krebs und Frakturen)	4.8 Nebenwirkungen	tubulo-interstitielle Nephritis
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im August 2024 DSM 2024-39		
Buprenorphin	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Interaktion mit Gabapentin und Pregabalin (Gefahr von Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma, Tod) und Anticholinergika bzw. anticholinerg wirksamen Arzneimitteln (Gefahr verstärkter anticholinergischer Nebenwirkungen); Missbrauch, Abhängigkeit (erhöhtes Risiko bei Personen mit Substanzgebrauchsstörung in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte, bei Rauchern oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte); Karies
Buprenorphin/Naloxon	4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Interaktion mit Gabapentin (Gefahr von Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma, Tod); Karies
Duloxetin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Serotonin-Syndrom, malignes neuroleptisches Syndrom; Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo Kardiomyopathie)
Gadotersäure (intravenöse und intravaskuläre Darreichungsform)	4.4 Warnhinweise 4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit	Dieses Arzneimittel darf nicht intrathekal verabreicht werden. Gadolinium ist plazentagängig. Es ist nicht bekannt, ob die Exposition mit gesundheitsschädlichen Auswirkungen für den Fötus verbunden ist.
Ibuprofen/Pseudoephedrin	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Kounis-Syndrom (infolge einer allergischen Reaktion, kann zu Konstriktion der Koronararterien bis hin zu Myokardinfarkt führen)
Leflunomid	4.4 Warnhinweise	Beeinträchtigung der Wundheilung
Paracetamol/Pseudoephedrin	4.4 Warnhinweise	Missbrauchsrisiko von Pseudoephedrin
Quetiapin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Serotonin-Syndrom bei gleichzeitiger Anwendung anderer serotonerger Wirkstoffe wie MAO-Hemmern, SSRI, SNRI oder trizyklischen Antidepressiva
Teriflunomid	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Herpesvirus-Infektionen, einschließlich oraler Herpes, Herpes zoster; teilweise schwerwiegend (einschließlich herpetischer Meningoenzephalitis, disseminierter Herpes)
Tramadol	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Missbrauch, Abhängigkeit; erhöhtes Risiko bei Personen mit Substanzgebrauchsstörung in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte, bei Rauchern oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte; Interaktion mit Gabapentin und Pregabalin mit Gefahr von Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma, Tod

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)
Umsetzung der Beschlüsse durch das BfArM im September 2024 DSM 2024-48		
Methotrexat	4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Photosensitivität; Verstärkte hämatotoxische Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol
Paracetamol/Tramadol	4.2 Dosierung, Art der Anwendung 4.4 Warnhinweise 4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit 4.8 Nebenwirkungen	Missbrauch, Abhängigkeit; erhöhtes Risiko bei Personen mit Substanzgebrauchsstörung in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte, bei Rauchern oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte; Interaktion mit Gabapentin und Pregabalin mit Gefahr von Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma, Tod; Exposition in der Stillzeit
Posaconazol	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen	Lichtempfindlichkeitsreaktion; Wechselwirkung mit Flucloxacillin (verminderte Posaconazol-Konzentration im Plasma)
Rizatriptan	4.6 Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit	Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit
Vincristin	4.4 Warnhinweise 4.5 Wechselwirkungen	Interaktion mit Azol-Antimykotika (Neurotoxizität und andere schwerwiegende Nebenwirkungen wie Krampfanfälle, periphere Neuropathie, Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons [SIADH], paralytischer Ileus)
BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 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.

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

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

PD Dr. med. Martina Pitzer, Eltville

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

Das „Schweizer-Käse“-Modell: zum Tod von James Reason

Im Beitrag „Medikationsfehler und das „Schweizer Käse“-Modell: schwerwiegende Verwechslung“ in Heft 1/2024 haben wir das „Schweizer-Käse“-Modell beschrieben, das vom englischen Psychologen James Reason in den 1990er entwickelt wurde: Swiss Cheese Model of System Accidents (1, 2). Das „Schweizer-Käse“-Modell beschreibt, dass aus einer Gefahrensituation nur dann ein Unfall oder ein unerwünschtes Ereignis entstehen kann, wenn die dazwischen liegenden Sicherheitsbarrieren (Menschen, technische Vorrichtungen, Kontrollstellen) versagen. Jede Barriere entspricht im Modell einer Käsescheibe. Versagt eine Sicherheitsbarriere, entsteht ein „Loch“ (ähnlich dem Schweizer Käse). Wenn mehrere Barrieren versagen und die einzelnen „Löcher“ dann in einer Achse liegen, ist ein „Durchrutschen“ eines Fehlers möglich – eventuell mit erheblichen Konsequenzen. Die „Löcher“ entstehen durch aktives und latentes Versagen, werden durch beitragende Faktoren beeinflusst und sind außerdem „dynamisch“, d. h. sie öffnen, schließen oder verschieben sich über die Zeit (Abbildung 1).

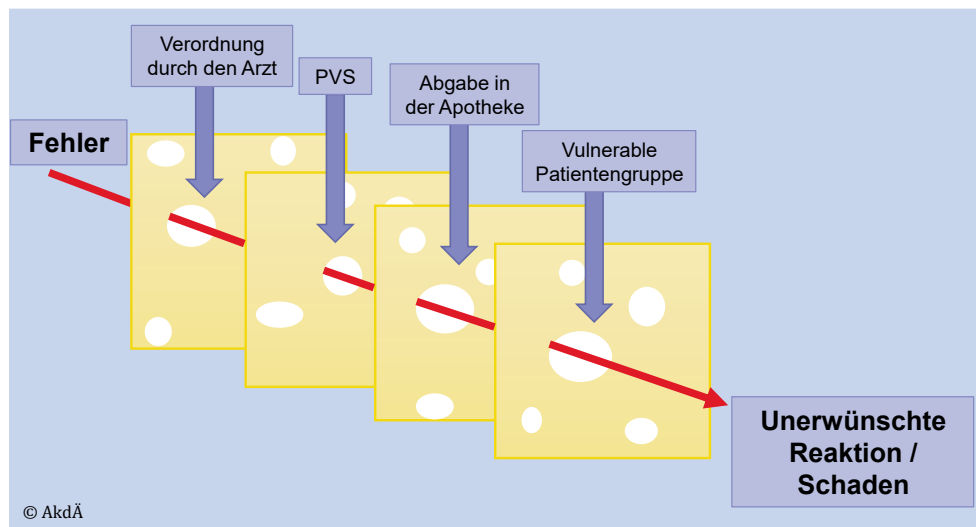


Abbildung 1: Schematische Darstellung des „Schweizer-Käse“-Modells: Barrieren und Sicherheitsvorkehrungen (dargestellt als Käsescheiben) können versagen und „Löcher“ entstehen lassen, die von einer Unfallflugbahn eines Fehlers (hier roter Pfeil) durchdrungen werden, wenn sie in einer Achse liegen (modifiziert nach (2)).

Das International Medication Safety Network (IMSN) hat mitgeteilt, dass James Reason verstorben ist (3). Unsere Gedanken sind bei seiner Familie sowie bei all jenen, die ihm nahestanden und von seinem Wirken geprägt wurden. Das „Schweizer Käse“-Modell der Unfallverursachung zählt zu den zentralen theoretischen Konzepten von James Reason und stellt einen seiner bedeutendsten, wenn auch indirekten, Beiträge zur Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und zur Patientensicherheit dar. Das Modell bietet eine fundierte methodische Grundlage zur Analyse von Medikationsfehlern und zur Identifikation systemischer Schwachstellen. Seine Anwendung trägt zur Risikoanalyse und zur Verbesserung der AMTS bei.

Wir möchten die Nachricht über seinen Tod zum Anlass nehmen, um an die Grundsätze des Fehlermanagements erinnern, die James Reason in seinem Buch „Managing Maintenance Error: A Practical Guide“ (2003) dargelegt hat. Es geht dabei um systemische

Literatur

- Reason J. Understanding adverse events: human factors. Qual Health Care 1995; 4(2):80–9. doi: 10.1136/qshc.4.2.80.
- Reason J. Human error: models and management. BMJ 2000; 320(7237):768–70. doi: 10.1136/bmj.320.7237.768.

- Rosenwald, MS. James Reason, Who Used Swiss Cheese to Explain Human Error, Dies at 86. New York Times; 13.3.2025. Verfügbar unter: <https://www.nytimes.com/2025/03/13/science/james-reason-dead.html>.

Prinzipien für den Einfluss des Faktors „Mensch“, die über ihren ursprünglichen Einsatz in der Luftfahrt hinaus auch zur Optimierung der AMTS von großer Bedeutung sind:

1. *Human error is both universal and inevitable.*
2. *Errors are not intrinsically bad.*
3. *You cannot change the human condition, but you can change the conditions in which humans work.*
4. *The best people can make the worst mistakes.*
5. *People cannot easily avoid those actions they did not intend to commit.*
6. *Errors are consequences rather than causes.*
7. *Many errors fall into recurrent patterns.*
8. *Safety significant errors can occur at all levels of the system.*
9. *Error management is about managing the manageable.*
10. *Error management is about making good people excellent.*
11. *There is no one best way.*
12. *Effective error management aims at continuous reform rather than local fixes.*
13. *Managing error management is the most challenging and difficult part of the error management process.*

Fehler sind menschlich und können auch im Medikationsprozess an jedem Schritt und bei allen Beteiligten auftreten (siehe Beitrag auf S. 43). Sie können zu unerwünschten Ereignissen, darunter Medikationsfehler und unerwünschte Arzneimittelwirkungen führen – mitunter auch mit schwerwiegenden Folgen. Medikationsfehler sind grundsätzlich vermeidbar und unbeabsichtigt (4). Sie beruhen auf vielfältigen Ursachen, darunter Verwechslungen, ungeeignete Auswahl, Anwendung oder Dosierung des Arzneimittels oder Fehler bei der Verordnung und Kommunikation. Zunehmend spielt auch die Digitalisierung eine Rolle, etwa durch fehlerhafte eRezepte (5) oder falsch ausgestellte Medikationspläne.

Auch wenn die Meldung von Medikationsfehlern (siehe Seitenrand) nicht explizit nach der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte vorgesehen ist, sollten Medikationsfehler und auch Beinahe-Medikationsfehler, die abgefangen wurden, an die AkdÄ gemeldet werden. Die Meldung ist essenziell, um Risikokonstellationen und -faktoren zu identifizieren, risikominimierende Maßnahmen abzuleiten und alle am Medikationsprozess Beteiligten zu informieren. So lernen wir voneinander im Sinne einer positiven Fehlerkultur und können zusammen die AMTS und damit die Patientensicherheit verbessern. Die AkdÄ dankt Ihnen im Voraus für Ihre Meldung unter: [Medikationsfehler-Berichtsbogen](#).

4 Aly A-F. Ein "Was ist Was" der Sicherheit. Deutsches Ärzteblatt plus 2014. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Kommission/Presse/D Ae/20141031.pdf.

5 Köhler M. Kammer warnt vor falscher Präparateanzeige bei E-Rezept-Abwurf. Deutsche Apotheker Zeitung online. 31.1.2024. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2024/01/31/fehlerhafte-anzeige-kammer-sachsen-anhalt-bittet-um-erhoehte-aufmerksamkeit>.

Ein **Medikationsfehler** ist ein Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte. Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten, insbesondere von Ärzten, Apothekern oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes sowie von Patienten, deren Angehörigen oder Dritten verursacht werden (4).

Die AkdÄ
AVP@baek.de

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ

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

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



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

Prof. Dr. med. Michael Freitag
Dr. med. Hans Harjung
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Dr. med. Ulrich Rosien
Dr. med. Michael Zieschang (V. i. S. d. P.)

Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev
Dipl.-Biol. Henry Pacht (Grafik & Layout, Satz, Online-Realisierung)
Sonja Schulze (Sekretariat)

Anschrift der Redaktion

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



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

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis fehlen sollte.

Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Die QR-Codes in diesem Heft wurden erstellt mit: <https://www.qrcode-generator.de>.

Die Zeitschrift, einschließlich ihrer Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funkübertragung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die in diesem Werk verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

© Bundesärztekammer 2025

