

# Nebenwirkungen von Medikamenten

---

Chronisch informativ 04.05.2023



**Johannes Meier**  
Klinik für Innere Medizin  
Schwerpunkt Gastroenterologie  
DRK Kliniken Berlin | Westend

# Potentielle Interessenkonflikte

---

keine

## Inhalt

---

- Allgemeines zu Nebenwirkungen
  - Arten von Nebenwirkungen
  - Der „Waschzettel“
  - Registrierung von Nebenwirkungen
- Wahrnehmung und Umgang mit Nebenwirkungen
- Wichtige Nebenwirkungen der klassischen CED Medikation

## Achtung Verwechslungsgefahr !!!



- **Nebenwirkungen** sind Beschwerden, die zusätzlich zur Hauptwirkung eines Arzneimittels auftreten, aber nicht erwünscht sind. Fachleute sprechen daher auch von "unerwünschten Arzneimittelwirkungen".
- **Wechselwirkungen** sind gegenseitige Beeinflussungen zweier Arzneimittel oder eines Arznei- und eines Nahrungsmittels. Häufig wird die erwünschte Wirkung abgeschwächt, aufgehoben oder aber unverhältnismäßig verstärkt.
- **Gegenanzeigen** sind Erkrankungen, Beschwerden, Therapien oder Lebensumstände, bei denen das Arzneimittel überhaupt nicht angewendet werden darf.

## Das nebenwirkungsfreie Medikament ???

---



„Wenn behauptet wird,  
dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt,  
so besteht der dringende Verdacht,  
dass sie auch keine Hauptwirkung hat.“

Zitat: Gustav Kuschinsky (deutscher Pharmakologe (1904–1992))

# Nebenwirkungen: Typen

(klassische Einteilung nach Rawlins und Thompson von 1977)

## Typ A Nebenwirkung:

- häufigster Nebenwirkungstyp
- **DOSISABHÄNGIG und REPRODUZIERBAR**
- z.B. Ödembildung unter Kortisontherapie, Magenschleimhautentzündung unter NSAID)
- Nebenwirkungen können durch Dosisreduktion abgemildert werden
- Die Ursache der Nebenwirkung liegt vornehmlich an der pharmakologischen Wirkung (und weniger am individuellen Patienten)

### Konsequenz bei Auftreten:

- Dosisreduktion oder Pausierung der Medikation
- Medikament kann meist erneut eingenommen werden



# Nebenwirkungen: Typen

(klassische Einteilung nach Rawlins und Thompson von 1977)

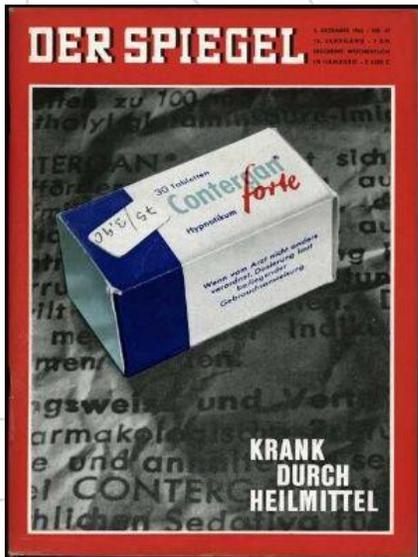
## Typ B Nebenwirkung

- **seltener** Nebenwirkungstyp
- **DOSISUNABHÄNGIG, überraschend und NICHT** reproduzierbar
- Entstehungsfaktoren hängen vermehrt vom Patienten und genetischen Faktoren ab
- **Intoleranz:** Patient toleriert den Wirkstoff auch nicht in geringen Dosierungen
  - (z.B. geringste Mengen Salbutamol → Zittern)
- **Idiosynkrasie:** Reaktionen in der Regel genetisch bedingt. Patient-Innen leiden an einer enzymatischen oder metabolischen Störung, die bei der Verarbeitung des Arzneimittels zu ernstesten Nebenwirkungen führt.
  - **Konsequenz bei Auftreten:**
    - Medikament ist für den Patienten/Patientin ungeeignet
    - In der Regel kein erneuter Einnahmeversuch
- **Allerg** → ...systems.
- (



## Nebenwirkungen Allgemein

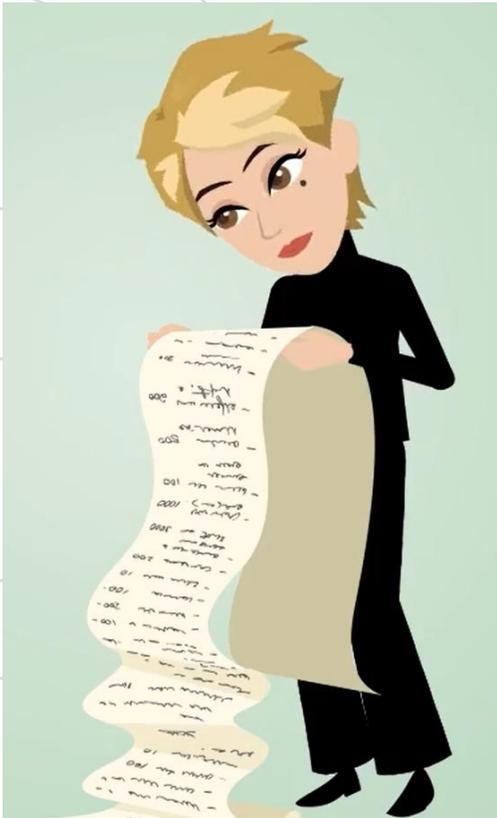
- Ca. 7% der Bevölkerung leidet an Nebenwirkungen von Medikamenten
- An Arzneimittel- Nebenwirkungen sterben in Europa ca. jährlich 200.000 Menschen



### Aber: wie viel Leid und Tote gäbe es ohne die Medikamente ?

- Verschärfte Meldepflicht von Nebenwirkungen
- Das europäische Parlament beschloss deshalb 2010 Verbesserungen der Patienteninformation zum Beispiel im ([Beipackzettel](#))

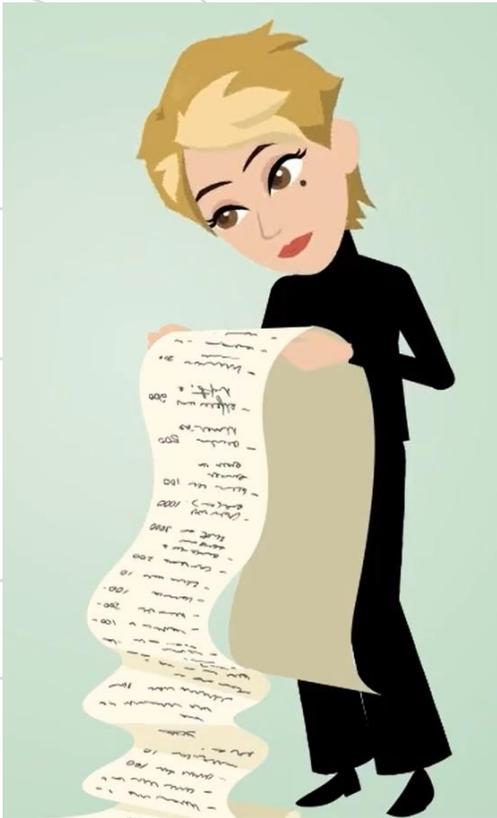
## Beipackzettel- Fluch und Segen



### Ziel:

- mehr Sicherheit durch den **informierten Patienten**
- mehr Transparenz und Eigenverantwortlichkeit
- Vermittlung von **wichtigen Informationen**
  - Einnahmemodus/Zeitpunkt
  - Lagerungshinweise
  - Gegenanzeigen und häufige Nebenwirkungen
- der Patient als beste Kontrollinstanz
- Sichereres Gefühl bei PatientInnen erzeugen

## Beipackzettel- Fluch und Segen



### Realität:

- 40 % der Befragten in Deutschland macht der Beipackzettel eher Angst, als dass sie ihn als Hilfestellung wahrnehmen
- zu lang und kompliziert → wird gar nicht erst gelesen

### Ursachen:

- Jede Nebenwirkung, die bei  $> 1:10.000$  Einnahmen auftritt muss erwähnt werden
- Nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) haftet der Hersteller für **alle bekannten** aber nicht in der Produktinformationen angegebenen Nebenwirkungen.

# Beipackzettel: Häufigkeitskategorien

| Bezeichnung   |  |  |
|---------------|--|--|
| Sehr häufig   |  |  |
| Häufig        |  |  |
| Gelegentlich  |  |  |
| Selten        |  |  |
| Sehr selten   |  |  |
| Nicht bekannt |  |  |

# Wie werden Nebenwirkungen erfasst ?

## 1.) Studien im Rahmen der Medikamentenzulassung

- Phase 1: Pharmakokinetik/dynamik: Medikamentenaufnahme,- Verteilung, wenige **gesunde Probanden**,
- Phase 2: Überprüfung des Therapiekonzepts und Dosisfindung, wenige **Patienten**
- **Phase 3: Wirksamkeitsnachweis an vielen Patienten in kurzem Zeitraum (1 Jahr)**  
→ Marktzulassung  
Beachte die Nebenwirkungsrate von Placebo in den Studien
- **Phase 4: Verlaufsbeobachtungsstudien, sehr viele Patienten über Jahre, erfassen selten Nebenwirkungen**

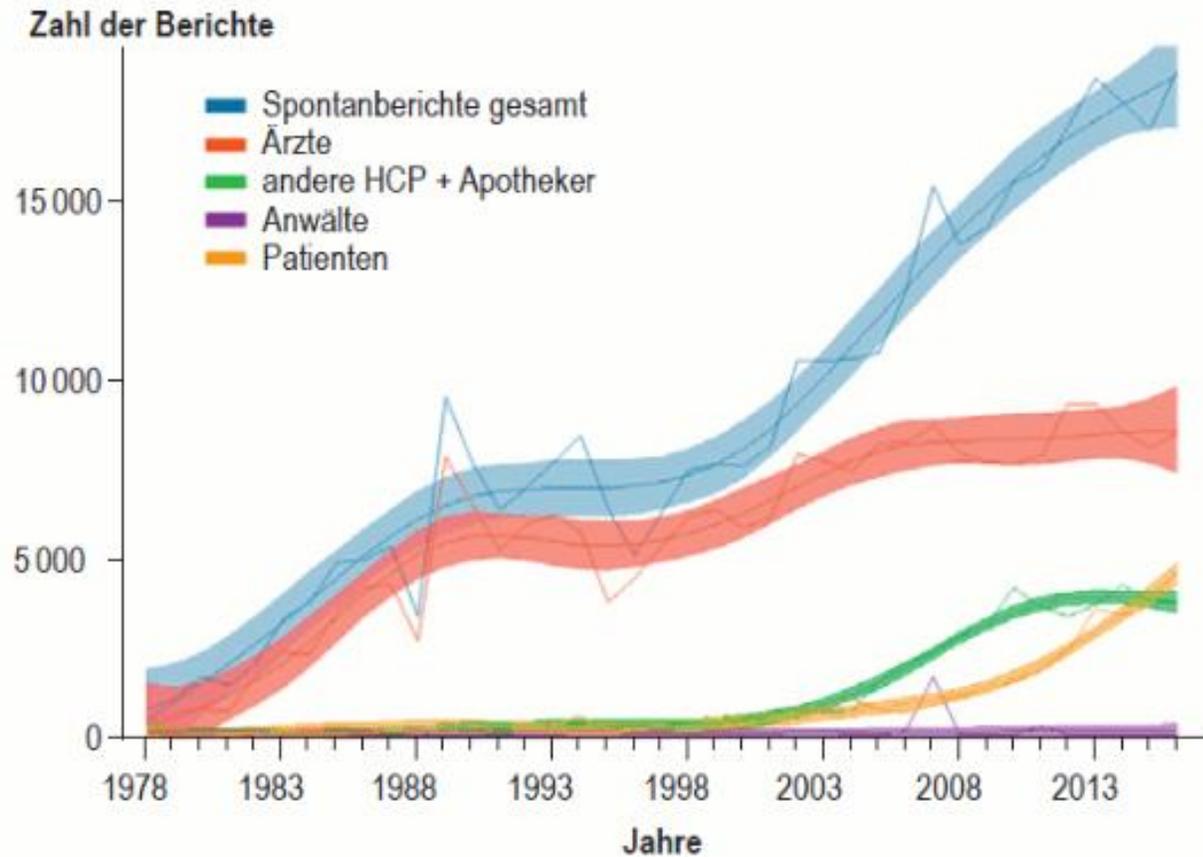
# Wie werden Nebenwirkungen erfasst ?

## 2.) Meldungen von Nebenwirkungen nach Medikamentenzulassung

- **Meldesystem durch Angehörige der Heilberufe**  
Meldung von Verdachtsfälle an das *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)* .  
(Ärzte sind nach § 6 der Musterberufsordnung (MBO) verpflichtet, alle UAW zu melden !!??)
- **Spontanmeldesystem durch Patienten**  
an das **BfArM** oder [www.nebenwirkungen.bund.de](http://www.nebenwirkungen.bund.de)



# Wie wird gemeldet ?



---



**„ Sprechen Sie mit Ihrem Arzt  
oder Apotheker .....**“

# Diskrepanz der berichteten UAW von Patient und Arzt

## prospektive, multizentrische Studie

182 PatientInnen unter Biologicatherapie mit M. Crohn (77%) und Colitis ulcerosa (23%)

→ zweimonatlicher Fragebogen bezüglich Nebenwirkungen an Patienten

→ Nebenwirkungsangabe durch den behandelnden Arzt in den Akten

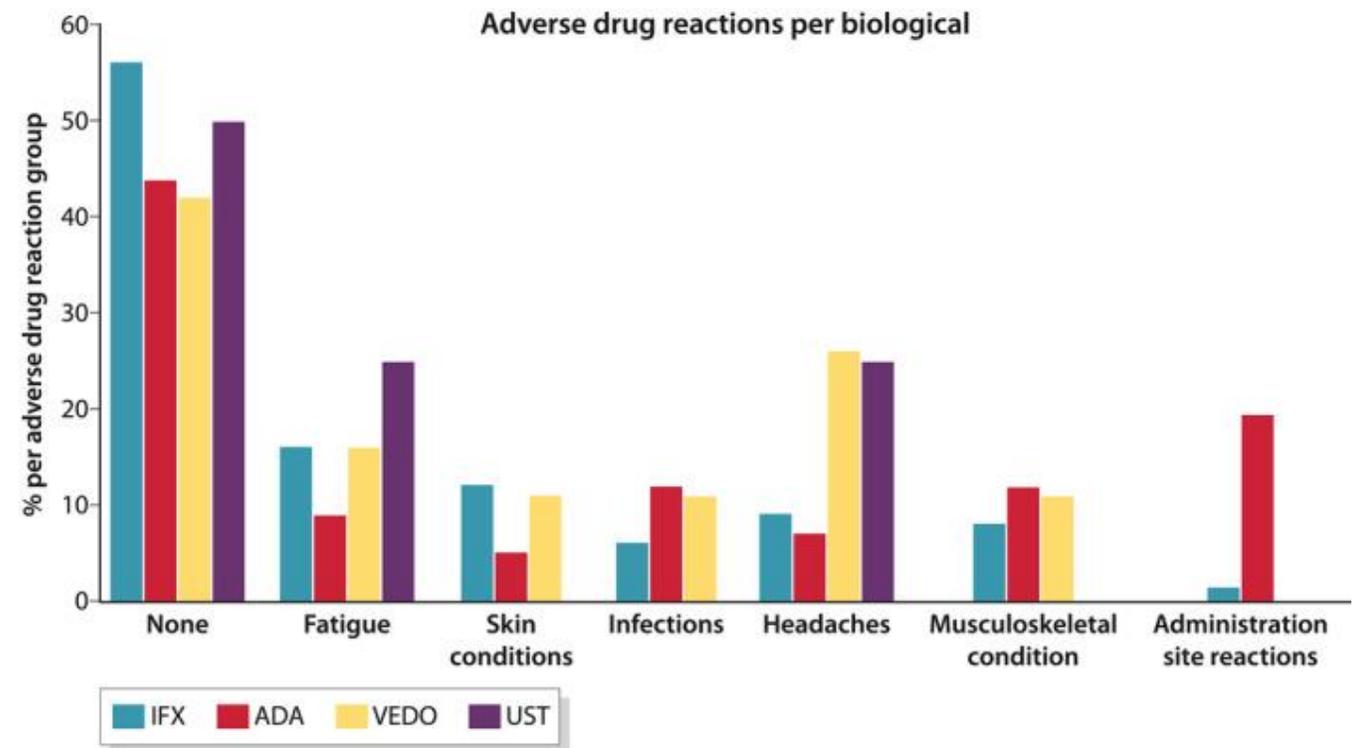
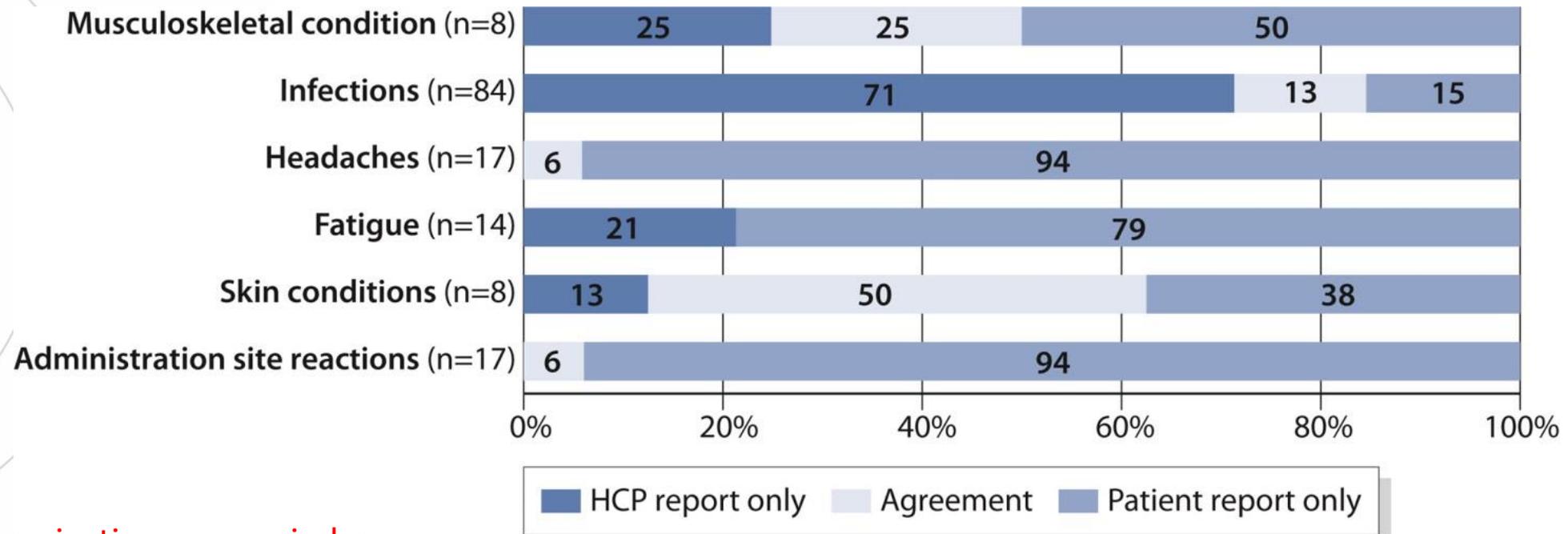


FIGURE 2 Patient-reported adverse drug reactions per biological presented as proportion of patients that reported one of the adverse events displayed on the x-axis. IFX = infliximab (n = 108); ADA = adalimumab (n = 57); VEDO = vedolizumab (n = 19); UST = ustekinumab (n = 4)

# Diskrepanz der berichteten UAW von Patient und Arzt



**13% Übereinstimmung zwischen Patient und Arzt**

Figure 3:  
Agreement between patient- and healthcare provider-reported adverse drug reactions that were related to the biological. HCP, healthcare provider

## Allgemeine Möglichkeiten zur Vermeidung von NW

- Einschleichende Therapie wenn möglich
- Einnahme zu der empfohlenen Zeit (z.B. zu den Mahlzeiten)
- Sicherheitsempfehlungen beachten (Sonnenschutz, Mundspülen nach Kortisationspray, Bewegung nach Einnahme)
- Kombipräparate im Blick behalten

## Konsequenz im Umgang mit Nebenwirkungen

- Sprechen Sie die Nebenwirkung an
- Abwägen: Schwere der Nebenwirkung → Notwendigkeit Therapie

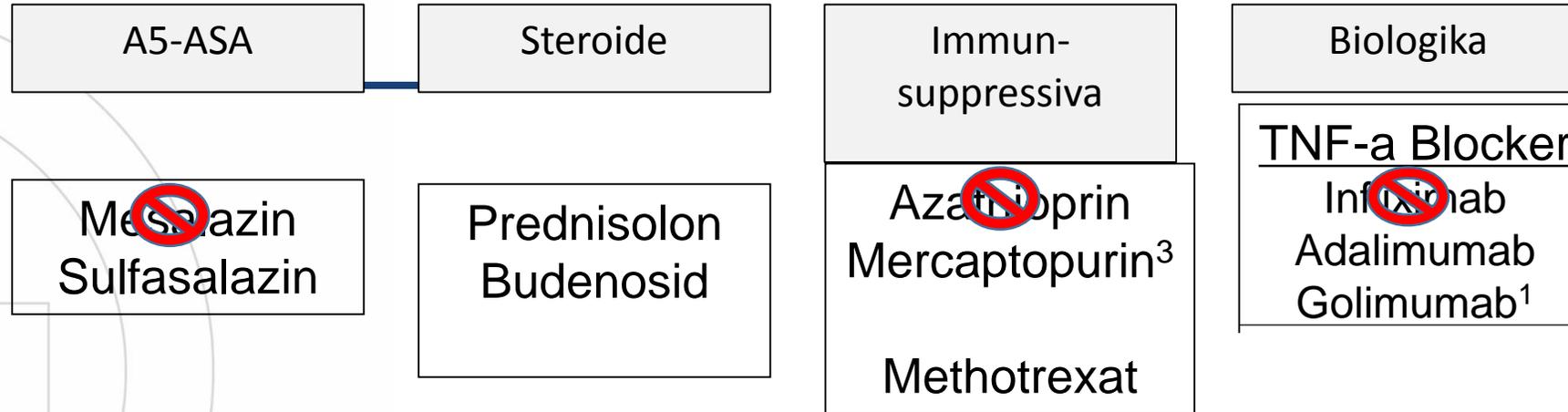
**Schwere der  
Medikamenten-  
Nebenwirkungen**



**Schwere der CED  
und  
Komplikationsrisiko  
ohne Therapie**

- Modifizieren oder Umstellen der Therapie

# Größeres Therapiearsenal der CED



<sup>1</sup>nur bei C. ulcerosa zugelassen  
<sup>3</sup>nicht bei CED zugelassen



---

# CED Medikation: Spezielle Nebenwirkungen / Risiken

## 5-Aminosalicylsäure (5-ASA/Mesalazin/Sulfasalazin)

- selten Nebenwirkungen
    - Durchfall (3 %)
    - Kopfschmerzen (2 %)
    - Übelkeit (2 %)
    - Hautrötung (Rash, 1 %)
  - Sehr selten schwere Nierenerkrankung (Interstitielle Nephritis /nephrotisches Syndrom als idiosynkratische Reaktion vor.
    - Kontrolle der Nierenfunktion bei Patienten mit Nierenerkrankung
  - Sulfasalazin → reduziertem Spermienzahl (reversibel)
- Häufig durch Zusatzstoffe  
Wechsel des Präparates möglich

# Azathioprin/6-Mercaptopurin (Prodrug)

## Bei jedem 10. Patienten Nebenwirkungen

- gastrointestinale Unverträglichkeit (Diarrhoe, Blähungen)
- grippeähnliche Symptome, Gelenkschmerzen
- Leberwerterhöhung

Bauchspeicheldrüsenentzündung

- **Lymphopenie** (Verminderung der weissen Blutkörperchen) ist gewollt
- Knochenmarkdepression mit **Agranulozytose** (ist lebensbedrohlich)  
→ regelmässige Kontrolle des Blutbildes unter Azathioprintherapie

Einschleichende Dosierung  
Wechsel des Präperates von z.B.  
Azathioprin auf 6- MP

Dosisreduktion bzw Pausierung

Medikament muss für immer  
abgesetzt werden

# Azathioprin/6-Mercaptopurin (Prodrug)

Erhöhtes Risiko bei Langzeiteinnahme für

- **Lymphknotenkrebs** (Lymphome)

Risiko ca. 3-fach erhöht insbesondere Ältere Patienten >70 Jahre

- **weissen Hautkrebs** (Basaliom, Plattenepithelkarzinom)

**ABER:** Der Patient kann was aktiv dagegen tun:

**Meiden von ausgiebigem Sonnenbaden**  
**Guter Sonnenschutz**  
**1x jährliche Hautarztuntersuchung**



# Azathioprin/6-Mercaptopurin (Prodrug)

## Wichtige Wechselwirkung:



- Medikamente gegen Gicht (Allopurinol/Febuxostat) vermindern den Abbau von Azathioprin, sodass es schnell zu einer Überdosierung kommen kann.

→ Einschleichende **Dosierung** und niedrigere Zieldosen

## Kortison „Wundermittel und Fluch“

- weiterhin wichtiges **Kurzzeit** Medikament
- **KEIN Langzeit** Einsatz (>3 Monate)
- eine „Cushing Schwelle“ gibt es nicht



→ Nebenwirkungen auch bei kleinen Dosen möglich

# Kortison NW



Haarwurzel & Pigmentstörungen



Grauer & Grüner Star

Hautverdünnung

Steroidakne

Fetteinlagerungen im Gesicht



veränderte Blutwerte



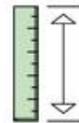
erhöhtes Infektionsrisiko

Schlafstörungen



Magen-  
geschwüre

Wachstumsstörungen



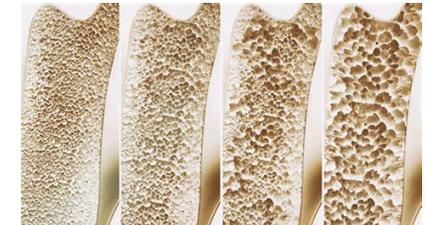
Knochenschwund



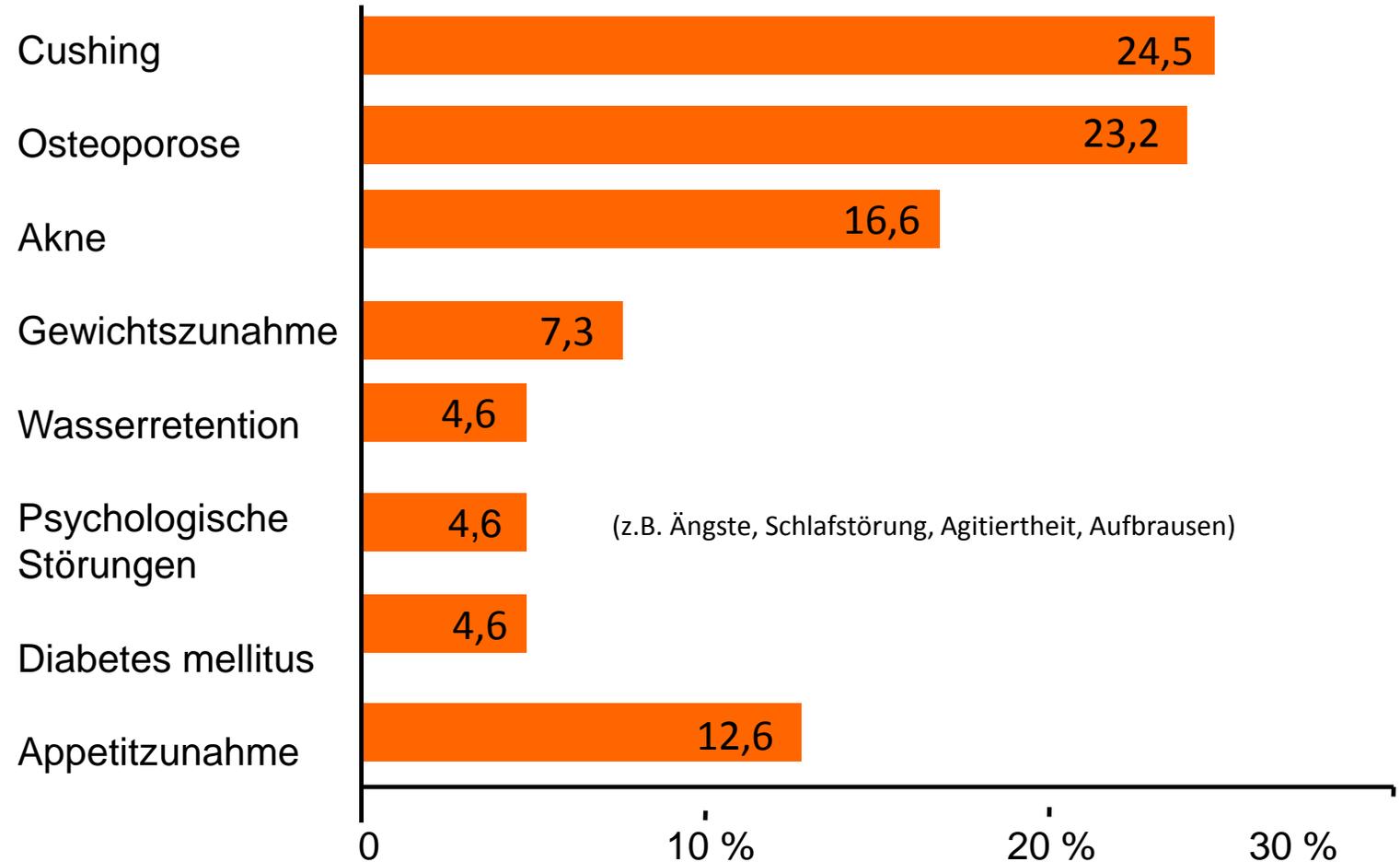
Dehnungstreifen



Gewichtszunahme



# Langzeit Nebenwirkungen der Steroidtherapie

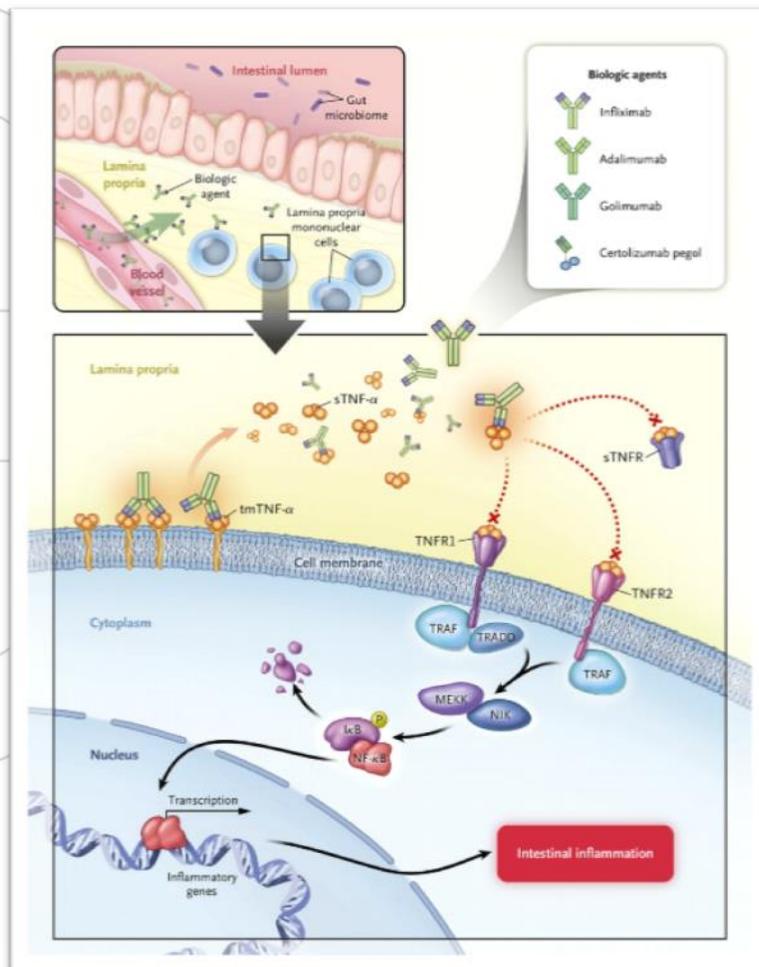


## Vermeidung von Kortison Nebenwirkungen

- Einnahme von Vitamin D und Kalzium (Schutz vor Osteoporose)
- Ausreichende Bewegung und Sport (Schutz vor Osteoporose)
- Optimal = Einnahme morgens 5 -7 Uhr zum Essen (natürlichster Kortisonverlauf)
- Meiden von nichtsteroidalen Schmerzmitteln ggf. zusätz. PPI (Schutz vor Magengeschwüren)
- salzreduzierte Ernährung (wirkt den kortisoninduzierten Ödemen entgegen)
- **Kein abruptes Absetzen bei Kortisontherapie > 3 Wochen** (Nebennierenunterfunktion)



# TNF-Alpha-Antikörper



Quelle: Nielsen OH NEJM 2013.

**Wirkung:** Antikörper gegen TNF-alpha, ein wichtiges entzündungsfördernder Botenstoff

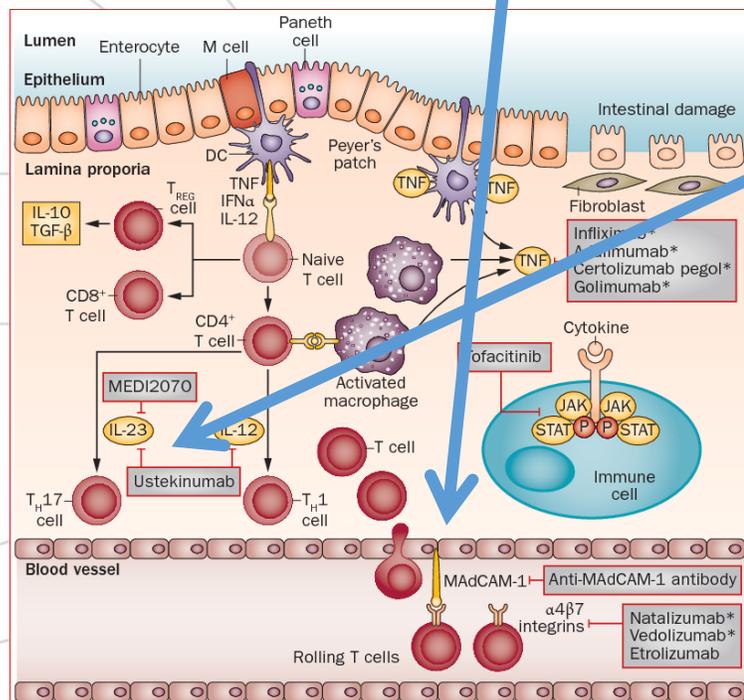
**Wirkstoffe:** Infliximab, Adalimumab, Golimumab

**Nebenwirkungen:** aufgrund der langen Erfahrung mit TNFalpha Blockern umfasst die Nebenwirkungsrubrik in den Fachinformationen der verschiedenen TNF-alpha-Blocker fünf bis zehn Seiten.

# TNF-alpha-Blocker: Nebenwirkungen

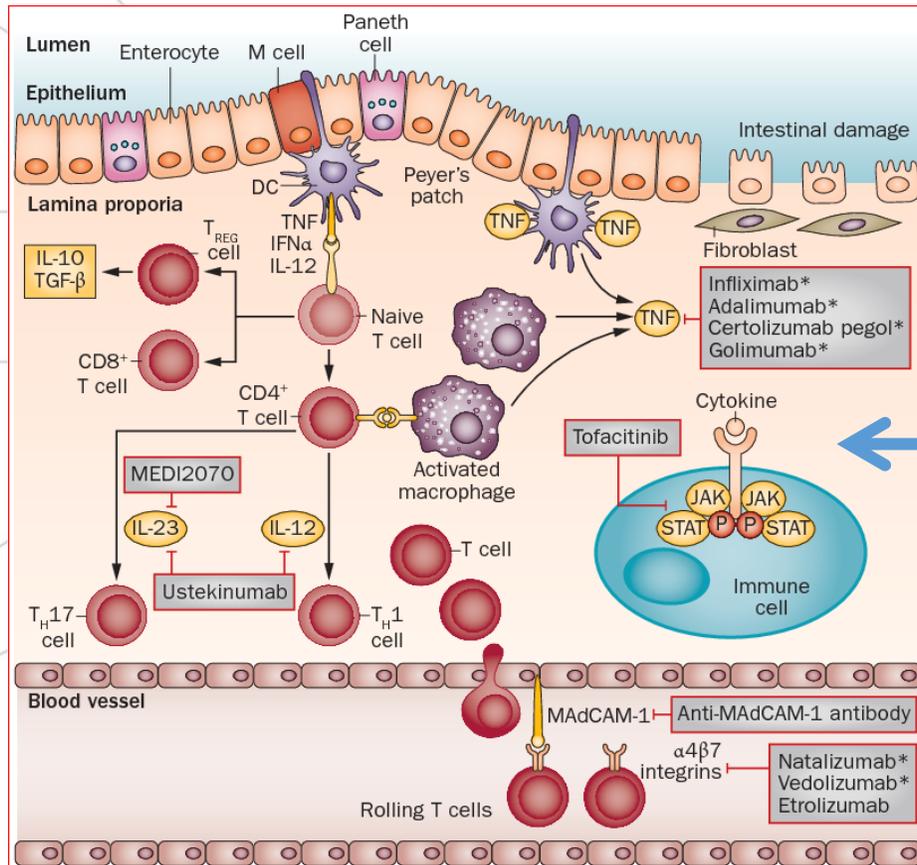
- Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel
- akute Infusionsreaktionen (Anaphylaxie) (Infliximab)
- Lokale Hautreaktion an Injektionsstellen bei subkutaner Gabe
- Infektionen – (insb. Nasen-Rachen) (8,2%)
  - Reaktivierung von schlummernden Infektionen (Tuberkulose und Hepatitis B)
  - Ausbreitung von Infektionen (Lebendimpfungen kontraindiziert !)
- Autoimmunerkrankungen (paradoxe Schuppenflechte),
- Sehr gering erhöhtes Risiko für schwarzen Hautkrebs (→ UV Schutz)

# Vedolizumab (anti-Integrin) & Ustekinumab (IL12/23 Blocker)



- unspezifische Beschwerden (Kopfschmerz, Übelkeit, Gelenkschmerz)
- Nasen-Racheninfektionen (1:10)  
Hautreaktion an der Einstichstelle
- **Vedolizumab:** bislang kein Auftreten neurologischer Auffälligkeiten berichtet (PML bei Schwesterwirkstoff Natalizumab)

# Janus Kinase Inhibitoren (Jak Inhibitoren)



“small molecules”

wirken am Zellkern und modulieren die Bildung von Entzündungsbotschaften direkt in der Entzündungszelle

Beispiele:

- Tofacitinib (Xeljanz)
- Filgotinib (Jyseleca)
- Upadacitinib (Rinvoq)

## Janus Kinase Inhibitoren (Jak Inhibitoren)

### **Nebenwirkung:**

- Infekte des Nasenrachenraumes und der Atemwege
- Varizella Zoster Reaktivierung = **Gürtelrose (5%)**

→ Impfung mit **Totimpfstoff Shingrix®**

- als Standardimpfung für alle Personen 60 Jahre oder älter
- **als Indikationsimpfung für CED Patienten ab 50 Jahren (ab 18 Jahren möglich)**



## Janus Kinase Inhibitoren (Jak Inhibitoren)

### **Nebenwirkung:**

- Erhöhte Thromboseneigung und Lungenembolie

→ 03/23: aktuelle Warnung des BfArM in einem rote Hand Brief



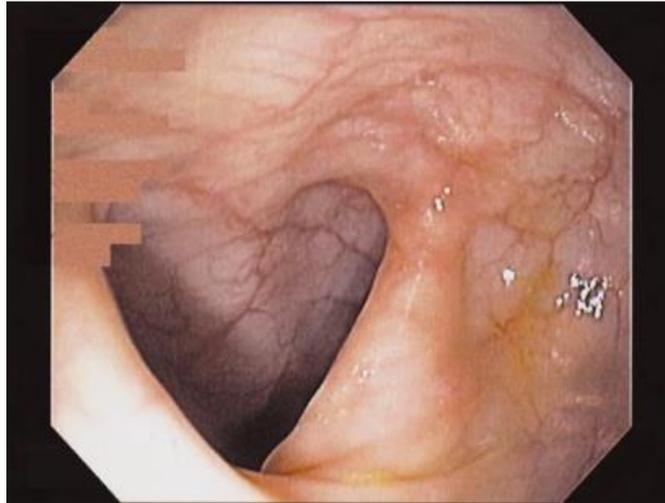
### **Meiden bei**

- Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren
- Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Herz-Kreislauf-Probleme
- Patienten, die rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben,
- Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko

## Fazit

---

- Nebenwirkungen sind ein wichtiges Thema
- Ein informierter Patient ist der beste Schutz vor schweren NW
- Die meisten NW sind leicht und bedürfen keiner Therapieänderung
  
- Sprechen Sie die Nebenwirkung bei Ihrem behandelnden Arzt an.....signalisieren Sie aber auch Verständnis, dass nicht jede Nebenwirkung zu einer Therapieumstellung führen kann...



- lichen

Dank für Ihr Interesse!