

1 Einführung in die klinische Pharmakologie

Julia Carolin Stingl und Justyna Wozniak

Das Fach Pharmakologie untersucht die Wirkung von Substanzen am und im menschlichen Organismus. Unter der pharmakologischen Wirkung versteht man dabei die Wechselwirkungen, die ein Fremdstoff mit dem Organismus des Anwenders eingeht. Diese Wirkungen dienen dem Ziel, die physiologischen Funktionen des Organismus wiederherzustellen. Im Gegensatz dazu sind Stoffe, die durch rein physikalische Interaktion chemische Prozesse im Körper beeinflussen, wie zum Beispiel die Absorption von Toxinen durch Aktivkohle in Kohlepräparaten, keine pharmakologischen Wirkstoffe.

Das Fach Pharmakologie gliedert sich in die Fächer allgemeine und molekulare Pharmakologie, Toxikologie und klinische Pharmakologie. Während sich die ersten drei Teilbereiche vor allem der Erforschung von Substanzeigenschaften und pharmakologischen Wirkungen widmen, beschäftigt sich die klinische Pharmakologie mit der Wirkung von Arzneimitteln, und insbesondere mit der Wirkungsvariabilität von Arzneimitteln bei Patienten aufgrund derer unterschiedlichen Eigenschaften.

Für Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten ist besonders die Beobachtung der klinischen Wirkung von pharmakologischen Wirkstoffen bei Patienten von Bedeutung, da ein und dieselbe Dosis eines Arzneimittels bei Menschen unterschiedliche Wirkung haben kann. So profitieren einige Patienten von einer hohen Wirksamkeit und bekommen kaum Nebenwirkungen. Andere dagegen erleben eine geringe oder gar ausbleibende Wirksamkeit des pharmakologischen Wirkstoffes, wenn nicht sogar Nebenwirkungen. Diese Variabilität im Ansprechen auf Arzneimittel zu untersuchen und vorherzusagen, ist Gegenstand der klinischen Pharmakologie.

Patienten unterscheiden sich in ihren physiologischen Eigenschaften, im Krankheitsgeschehen, im Lebensstil und in der Ernährung. Bei über 50.000 zugelassenen Arzneimitteln in Deutschland ist es deshalb durchaus wahrscheinlich, dass ein und dieselbe Arzneimitteltherapie zu ganz unterschiedlichen Auswirkungen führen kann.

Patienten werden deshalb aufgrund der Empfindlichkeit, mit der sie auf eine Arzneimitteltherapie reagieren, in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt. Besonders große Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten sieht man vor allem in der Gruppe der Kinder, der älteren Menschen und der Frauen während der Schwangerschaft.

Ziel dieses Lehrbuches ist es, Ihnen als psychotherapeutische Begleitpersonen eine patientenzentrierte Pharmakologie nahezubringen, die sowohl die pharmakologische Wirkung als auch Nebenwirkungen im Blick hat. Darüber hinaus wird geschildert, wie diese von Patienten erlebt und wahrgenommen werden. Außerdem

werden Sie die Grundzüge unseres Gesundheitssystems kennenlernen. Anhand von Fallbeispielen werden Sie auf besondere Situationen geschult und können so lebendig Einblick gewinnen, welche Erfahrungen Patientinnen und Patienten mit Therapien machen. So sollen Sie in die Lage versetzt werden, arzneimittelbezogene Risiken bei Patienten, die sich in Ihrer psychotherapeutischen Begleitung befinden, einzuschätzen. Dazu müssen Sie Faktoren der Vulnerabilität, also der Empfindlichkeit von Patienten gegenüber Arzneimittelwirkung und unerwünschten Nebenwirkungen kennen und verstehen. Wir hoffen, Ihnen so einen Überblick über die Bedeutung von Pharmakologie und Arzneimitteleinnahme geben zu können, der für die psychotherapeutische Begleitung Ihrer Patienten hilfreich ist.

1.1 Arzneimitteleinnahme in Deutschland

Etwa die Hälfte aller Erwachsenen in Deutschland nimmt regelmäßig ein Arzneimittel ein. Etwa 40% der über 65-Jährigen nimmt fünf oder mehr verschreibungspflichtige Arzneimittel über längere Zeit ein (1). Dabei ist noch nicht berücksichtigt, dass es viele rezeptfreie Arzneimittel gibt, die zusätzlich eingenommen werden. Die Anzahl an Verschreibungen in Deutschland steigt kontinuierlich an.

So wird es sehr wahrscheinlich die Regel sein, dass die Patientinnen und Patienten, mit denen Sie psychotherapeutisch arbeiten, Arzneimittel einnehmen. Aufgrund dessen sollte man pharmakologische Aspekte, die beim individuellen Patienten zum Tragen kommen, auch in einer psychotherapeutischen Begleitung in Betracht ziehen. Dies können zum Beispiel für Patienten beeinträchtigende und schwer zu verkraftende Nebenwirkungen sein. Ein Beispiel wäre der mit einer Krebstherapie verbundene Haarausfall, der einer Patientin in psychoonkologischer Behandlung zu schaffen macht. Ein anderes Beispiel wäre die Beeinträchtigung von Psyche und Stimmung durch die Arzneimitteltherapie. So kann die Behandlung mit Cortison ähnlichen Wirkstoffen zu einer Stimmungsbeeinträchtigung bis hin zu einer der Psychose ähnelnden Symptomatik führen.

1.2 Woher unsere Arzneimittel kommen

Viele Wirkstoffe, die in Arzneimitteln enthalten sind, kommen aus der Natur. Die Wirkung von Naturstoffen ist nichts Neues. Schon die antiken Kulturen wussten sich der pharmakologischen Wirkung von Naturstoffen zu bedienen. So diente das Gift der Tollkirsche, *Atropa belladonna*, bereits im Altertum als Aphrodisiakum, da es die Pupillen erweitert – eine Schönheitseigenschaft, die auch in der Kunst vielfach dargestellt ist. Der pupillenerweiternde Inhaltsstoff Atropin wird heutzutage bei

Augenuntersuchungen zum besseren Betrachten des Augenhintergrundes eingesetzt. Dazu werden Augentropfen, die Atropin enthalten, genutzt. Atropa belladonna war zudem Ausgangspunkt für weitere auch heute noch verwendete Arzneimittel. Skopolamin, ebenfalls ein Wirkstoff der Tollkirsche, wird als Pflaster durch Resorption über die Haut gegen Reiseübelkeit eingesetzt. Ein dritter aus der Tollkirsche abgeleiteter Wirkstoff, Ipratropiumbromid, wurde als Arzneimittel gegen Asthma entwickelt.

Aber leider fußt nicht alle Arzneimittelforschung auf Erkenntnissen aus der Natur. Die ursprünglich gegen den Menschen eingesetzte Forschung zu Giftgas und chemischen Kampfstoffen hat in der Folge dazu geführt, dass Arzneimittel aus diesen Erkenntnissen entwickelt wurden. So führte die Erforschung und Synthese von Senfgas im Ersten Weltkrieg zur Entwicklung der sogenannten Stickstofflost(N-Lost)-Derivate in der Krebstherapie. N-Lost, benannt nach den Chemikern **Lommel** und **Steinkopf**, wurde bereits in den dreißiger Jahren als Warzen-Entferner auf der Haut eingesetzt. Später wurden Wirkstoffe für die Chemotherapie von Krebserkrankungen daraus entwickelt, u.a. die Wirkstoffe Bendamustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan und Chlorambucil. Sie werden heute noch zur Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt.

Ein Arzneimittel, welches millionenfach verwendet wurde und wird, ist durch Zufall entdeckt worden. Steinklee, ein häufiges Blütengewächs in wilden Wiesen, enthält den Wirkstoff Cumarin. Beim Fäulnisprozess des Steinklees bildet sich aus der Cumarinsäure der aktive Wirkstoff Dicumarol. Entdeckt wurde dieser Wirkstoff, weil eine Herde Kühe, die verfaultes Heu gefressen hatte, plötzlich aus unklaren Ursachen gestorben war. Man stellte fest, dass diese Kühe an inneren Blutungen zugrunde gegangen waren. Cumarine wie Dicumarol wirken als Blutverdünner, indem sie die Blutgerinnung hemmen. So wurde bei den Kühen die Blutgerinnung außer Kraft gesetzt, was dazu führte, dass die Tiere auch bei kleinen Verletzungen, wie etwa im Darmtrakt, an inneren, nicht stillbaren Blutungen starben.

Womöglich wusste bereits der Neandertaler von Pflanzeigenschaften wie denen des Steinklees. Analysen der Zahnhäule von Neandertaler-Skeletten ergaben Hinweise darauf, dass sie Cumarine zu sich nahmen. So wurde u. a. das Cumarinderivat 4-Methylherniarin im Zahnhals (Calculus) des Neandertalers nachgewiesen (2). Untersuchungen des Genoms des Neandertalers haben gezeigt, dass Neandertaler Träger einer genetischen Variante des Blutgerinnungssystems waren. Diese Variante ist heutzutage als Faktor-V-Leiden-Mutation bekannt (3). Die Träger dieser Variante leiden an einer verstärkten Blutgerinnung, der sogenannten Thrombophilie. Der Neandertaler scheint sich den medizinischen Wert des Steinklees zu Nutzen gemacht zu haben, um seine Blutgerinnung zu regulieren. Somit trägt die moderne Pharmakologie ihre Wurzeln in alten Kulturen, in der Naturbeobachtung und der Beobachtung der Variabilität zwischen Menschen, wie sie unter anderem durch genetische Faktoren zustande kommt.

1.3 Was ist ein Arzneimittel?

Laut dem Arzneimittelgesetz (AMG) versteht man unter Arzneimitteln Stoffe, die zur Anwendung in oder am menschlichen Körper gedacht sind und zur Heilung, Linderung oder Verhütung menschlicher Krankheiten eingesetzt werden. Sie werden verschrieben, um eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung zu erzeugen oder um eine medizinische Diagnose zu stellen. Für Stoffe, die aufgrund dieser Definition unter den Begriff des Arzneimittels fallen, müssen besondere rechtliche Voraussetzungen erfüllt werden, bevor sie zur Anwendung gebracht werden können.

So legt das Arzneimittelgesetz fest, dass die pharmazeutische Qualität, also die Qualität in der Herstellung des Arzneimittels, gewissen Standards gehorchen muss und diesbezüglich kontrolliert wird. Außerdem muss die Wirksamkeit eines Arzneimittels sowie dessen Unbedenklichkeit bei Einnahme in unterschiedlichen Patientengruppen anhand von klinischen Studien nachgewiesen sein. Für die Überprüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneistoffes hat der Gesetzgeber das Verfahren zur Arzneimittelzulassung entwickelt. Nicht zugelassene Arzneimittel dürfen Patienten nicht ohne Weiteres verschrieben werden.

Unter den Begriff Arzneimittel fallen auch neue Wirkprinzipien und Wirkstoffe, die unter den Begriff der neuartigen Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) einzuordnen sind. Dies sind zum Beispiel Therapeutika wie

- Stammzellen, die als komplette Zellen im Körper wirken,
- Wirkstoffe aus genetischem Material, wie z. B. rekombinante Nukleinsäuren,
- gentechnologisch veränderte körpereigene Zellen, wie z. B. die sogenannten CAR-T-Zellen,
- technologisch veränderte Gewebeprodukte, z. B. von der Augenhornhaut abstammende Hornhautepithelzellen.

1.4 Keine Wirkung ohne Nebenwirkung?

Um die Wirksamkeit von Arzneimitteln zu untersuchen, werden z. B. Doppelblindstudien durchgeführt, in denen die Probanden entweder den Wirkstoff oder ein Scheinpräparat (Placebo) einnehmen. Dabei wird weder den Probanden noch den Verschreibenden gesagt, ob es sich um den Wirkstoff oder das Placebo handelt. Bei der Analyse der Studiendaten wird verglichen, ob die Wirkung unter dem Wirkstoff signifikant stärker ausfällt als unter dem Placebo. Zudem werden auch die Unbedenklichkeit und auftretende Nebenwirkungen untersucht und erfasst.

Dabei ist meist auch eine gewisse Wirkung bei den Patienten zu beobachten, die lediglich das Placebo, also das Scheinpräparat erhalten haben. In diesem Fall spricht man vom Placeboeffekt. Analog zum Placeboeffekt beobachtet man auch durch das

Placebo ausgelöste Nebenwirkungen, auch Noceboeffekt genannt. In der ► Abb. 1.1 ist dies für die Entwicklung des COVID-19-Impfstoffes von Biontech dargestellt. Sowohl in der Wirkstoff- als auch in der Placebogruppe traten Nebenwirkungen wie Müdigkeit (Fatigue) und Frösteln (Chills) auf, in der Placebogruppe jedoch weniger häufig als in der Wirkstoffgruppe.

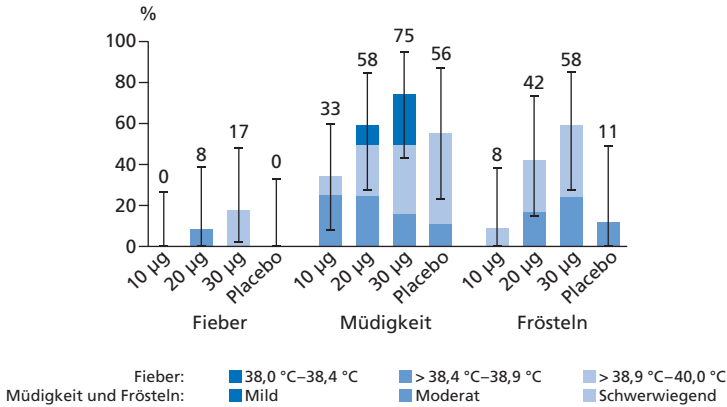


Abb. 1.1: Erfasste systemische Reaktionen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoff von Biontech (BNT162b2) in der eingesetzten Dosis (Dosis 2) bei Probanden im Alter von 65–86 Jahren sieben Tage nach Injektion. Es sind Daten zu Fieber, Müdigkeit und Frösteln aufgeführt. Die I-Balken stellen 95 %-Konfidenzintervalle dar. Die Zahlen über den I-Balken zeigen den Gesamtprozentsatz der Teilnehmer in jeder Gruppe, die das angegebene systemische Ereignis meldeten (modifiziert nach (4)).

Für die Fragestellung, wer Nebenwirkungen bekommt, ist somit nicht nur die Toxizität des Arzneimittels, sondern auch die Empfindlichkeit und Eigenwahrnehmung des Patienten von Bedeutung. In ► Abb. 1.2 sind schematisch zwei Patienten mit unterschiedlichen Vulnerabilitätsprofilen dargestellt. So bekommen ältere Menschen mit Bewegungseinschränkungen oder Bettlägerigkeit häufiger und manchmal auch andere Arzneimittelnebenwirkungen als jüngere, bewegungsstarke Patienten. Zudem gibt es Unterschiede zwischen Frauen und Männern, zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten, und Unterschiede, die durch andere Erkrankungen des Körpers bedingt sind. So haben Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen bei fast allen Arzneimitteltherapien, da die herabgesetzte Funktion des Ausscheidungsorgans Niere zu erhöhten Blutkonzentrationen der Arzneimittel nach Einnahme führt. Aber auch bei Fieber, Erbrechen oder Durchfallerkrankungen können Arzneimittel aufgrund von unterschiedlicher Absorption oder Elimination zu Nebenwirkungen führen.

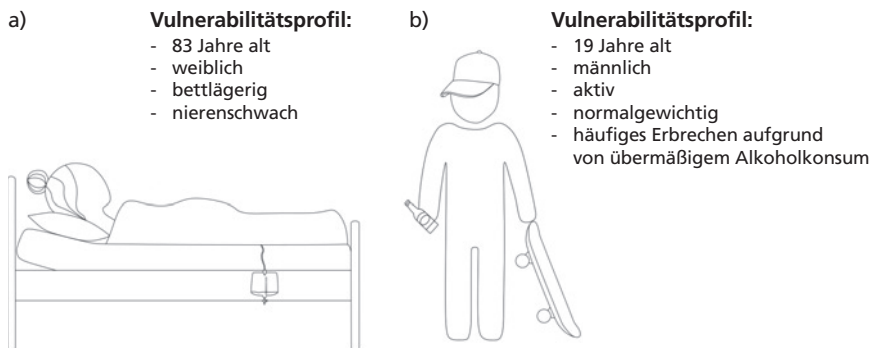


Abb. 1.2: a) Darstellung des Vulnerabilitätsprofils einer 83 Jahre alten Seniorin. Neben den Faktoren Alter und Geschlecht kommen bei dieser Patientin noch Bettlägerigkeit und eine Niereninsuffizienz hinzu.
b) Darstellung des Vulnerabilitätsprofils eines 19 Jahre alten jungen Mannes. Hier sollte das Erbrechen durch übermäßigen Alkoholkonsum bei Untersuchungen zu Nebenwirkungen beachtet werden, es kann zu Unwirksamkeit führen, wenn Arzneimittel aufgrund von Erbrechen nicht resorbiert werden.

1.5 Woher kommt unser Wissen zu Nebenwirkungen?

Man bezeichnet die Wachsamkeit gegenüber Nebenwirkungen sowie die Risikogenerkennung als Pharmakovigilanz. Die Pharmakovigilanz befasst sich mit der Aufdeckung, Bewertung, dem Verstehen und der Prävention von Nebenwirkungen oder von anderen Arzneimittel-bezogenen Problemen (5). Dabei ist schon der Verdacht, dass eine Beschwerde oder Symptomatik eine Nebenwirkung sein könnte, ausreichend, um eine Meldung zu generieren. Laut dem Arzneimittelgesetz sind die Hersteller von Arzneimitteln, also die pharmazeutischen Unternehmen, verpflichtet, Spontanberichte und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen ihrer Präparate nachzuverfolgen. Das beinhaltet auch die Aufnahme von Verdachtsfällen in die europäische Spontanberichtserfassung. Dies erfolgt durch Aufnahme sämtlicher Spontanberichte und Verdachtsfälle aller Mitgliedsstaaten in die europäische Datenbank »EudraVigilance« der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA.

Hierbei wird unterschieden, ob ein Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten des Verdachtsfalls und der Einnahme des Arzneimittels möglich, wahrscheinlich oder sicher ist. Besteht lediglich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme des Arzneimittels und dem Auftreten der Nebenwirkung, wird von einem möglichen Zusammenhang gesprochen. Ist der Zusammenhang wahrscheinlich, so sollte ein zeitlicher Zusammenhang sowie der Rückgang der Beschwerden nach Absetzen des Arzneimittels beobachtet worden sein. Um einen sicheren Zusammenhang feststellen zu können, muss eine Re-Exposition des Arz-

neimittels zu einem Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Die nationalen Behörden sowie die europäische Arzneimittelbehörde EMA haben die dauerhafte Verpflichtung, diese Meldungen von Verdachtsfällen auszuwerten und zu beurteilen, ob es sich um akute und bisher unbekannte Risikosignale von Arzneimitteln handelt. Dies kann bedeuten, dass wenn sich zum Beispiel Spontanberichte zu Einzelfällen aus verschiedenen Ländern häufen, diese zusammengenommen ein Risikosignal darstellen, welchem in der Folge nachgegangen wird. Es wird ein sogenannter Risikobewertungsprozess ausgelöst und gezielt Nachforschungen angestellt, die untersuchen, ob ein bestimmtes Arzneimittel die Ursache für die berichtete Symptomatik sein könnte. Dazu werden sämtliche Daten und Kenntnisse zu den verdächtigten Arzneimitteln betrachtet und der Zusammenhang kausal untermauert (oder auch entkräftet).

1.6 Wie kommen die Informationen zu Nebenwirkungen in den Beipackzettel?

Für die geschilderte kontinuierliche Erfassung und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen ist es essenziell, dass bereits der Verdacht auf eine Arzneimittelnebenwirkung, insbesondere wenn sie bisher unbekannt ist oder von einem neuen Arzneimittel herrührt, gemeldet wird. Gemeldet wird vorwiegend durch die die Arzneimittel verschreibenden Ärzte und Ärztinnen, aber auch durch Apotheker und Apothekerinnen. Pro Jahr werden in Deutschland ca. 3.000 Fälle von unbekanntem, schweren oder neuartigen Arzneimittelnebenwirkungen durch ärztliches Fachpersonal gemeldet. Dabei sind Patienten des gesamten Altersspektrums in den Meldungen enthalten.

Während bei Kindern häufiger Nebenwirkungen durch Impfstoffe gemeldet werden, sind es bei älteren Menschen eher Nebenwirkungen durch Arzneimittel. Seit einigen Jahren ist es möglich und durchaus gewünscht, dass Patienten oder deren Angehörige selbst eine Nebenwirkung melden. Über die Webseiten der nationalen Arzneimittelbehörden, des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) wird ein gemeinsamer Meldebogen angeboten, über den Patienten und/oder Angehörige den Verdacht auf eine Arzneimittelnebenwirkung melden können (6). Hierbei muss die Beschwerde bzw. die Nebenwirkung beschrieben werden. Die meldende Person gibt an (schriftlich oder anhand eines Bildes), in welchem Organ bzw. welcher Körperregion die Nebenwirkung aufgetreten ist und wie sich diese im Verlauf weiterentwickelt hat. In den letzten Jahren ist es europaweit zu einem großen Zuwachs an Meldungen von Nebenwirkungen durch Patienten gekommen. Analysen der europäischen EudraVigilance-Datenbank zeigen, dass sich die Meldungen von Nebenwirkungen durch Patienten durchaus von den Meldungen durch Ärzte unterscheiden. So tendieren Patienten eher dazu, Symptome zu melden, die für sie

persönlich schwer erträglich sind, wie zum Beispiel Beeinträchtigungen des Nervensystems (Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Konzentrationsstörungen). Ärztliches Fachpersonal hingegen meldet häufig objektive Parameter wie Laborwerte oder Messwerte von medizinischen Gerätschaften. Somit ergeben die Meldungen durch Patienten und Angehörige eine komplementäre Wissensbasis für den Bereich Pharmakovigilanz und Risikosignalerkennung und ergänzen die bisherigen Meldungen durch Ärztinnen und Ärzte auf wichtige Weise.

In ► Abb. 1.3 ist ein Vergleich der häufigsten Meldungen von Ärzten und Patienten bzw. Angehörigen dargestellt. Man sieht, dass insbesondere schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen häufiger durch Ärzte und Ärztinnen gemeldet werden. Angehörige bzw. Patienten hingegen melden häufiger subjektiv beeinträchtigende Symptome, wie Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Bauchschmerzen. Aus Untersuchungen zu Nebenwirkungen, die zu Spontanvorstellungen in der Notaufnahme geführt haben, ist bekannt, dass sich die Nebenwirkungen bei jüngeren und älteren Menschen stark unterscheiden. So wurde zum Beispiel Dehydrierung (Austrocknung) zehnmal so häufig bei älteren Patienten, die in der Notaufnahme vorstellig waren, als Nebenwirkung aufgezeichnet als bei jüngeren (7).

Wird durch die Risikosignalerkennung eine neue Nebenwirkung bekannt, so ist der Hersteller verpflichtet, diese in den Beipackzettel bzw. in die Gebrauchsinformation des Arzneimittels aufzunehmen, in denen alle bekannten Nebenwirkungen aufgeführt sind. Da alle Nebenwirkungen im Vergleich zur Wirkung selten sind, spricht man bereits von einer sehr häufigen Nebenwirkung, wenn diese bei mehr als 10% der Einnehmenden auftritt. Die Kategorie »sehr selten« ist hingegen dann zu verwenden, wenn die Nebenwirkung nur bei einer von 10.000 behandelten Personen (0,0001%) auftritt. Die Häufigkeit einer Nebenwirkung wird im Beipackzettel unter Angabe der Einteilung in Häufigkeitskategorien mit aufgelistet.

In ► Abb. 1.4 ist als Beispiel die Gebrauchsinformation von Paracetamol, einem häufig eingenommenen Schmerzmittel, dargestellt. Während der Anstieg von Leberenzymen, also die Beeinträchtigung der Leberfunktion, als Nebenwirkung in die Kategorie »selten« fällt (1:1.000), treten schwere allergische Reaktionen nur sehr selten auf (1:10.000).

Bei Paracetamol handelt es sich um ein Arzneimittel, über das schon viele Jahrzehnte Erfahrung vorliegt. Ein neues Arzneimittel hingegen kann jedoch noch sehr wenig Informationen zu Nebenwirkungen im Beipackzettel enthalten. Dies bedeutet jedoch nicht, dass neue Arzneimittel sicherer sind als bestehende, sondern zeigt lediglich, dass seit Zulassung noch nicht so viele Erfahrungswerte vorliegen und möglicherweise noch nicht sehr viele Patienten mit der Therapie behandelt wurden. Seltene oder gar sehr seltene Nebenwirkungen können zum Zeitpunkt der Zulassung einfach noch nicht bekannt geworden sein. Ein Beispiel aus dem klar wird, dass neu nicht sicher sein muss, stammt aus der Entwicklung der neueren Präparate zur Schwangerschaftsverhütung, der Pille. Es ist bekannt, dass orale Kontrazeptiva das Risiko bergen, Gerinnsel in Venen oder Arterien zu verursachen, sogenannte Thromboembolien – ein Risiko, das auch während einer Schwangerschaft aufgrund der hormonellen Veränderungen erhöht ist.

Die Pillenpräparate der zweiten und dritten Generation haben besonders bei jugendlicher Akne eine positive Wirkung, weshalb sie häufig gerade jungen Pati-

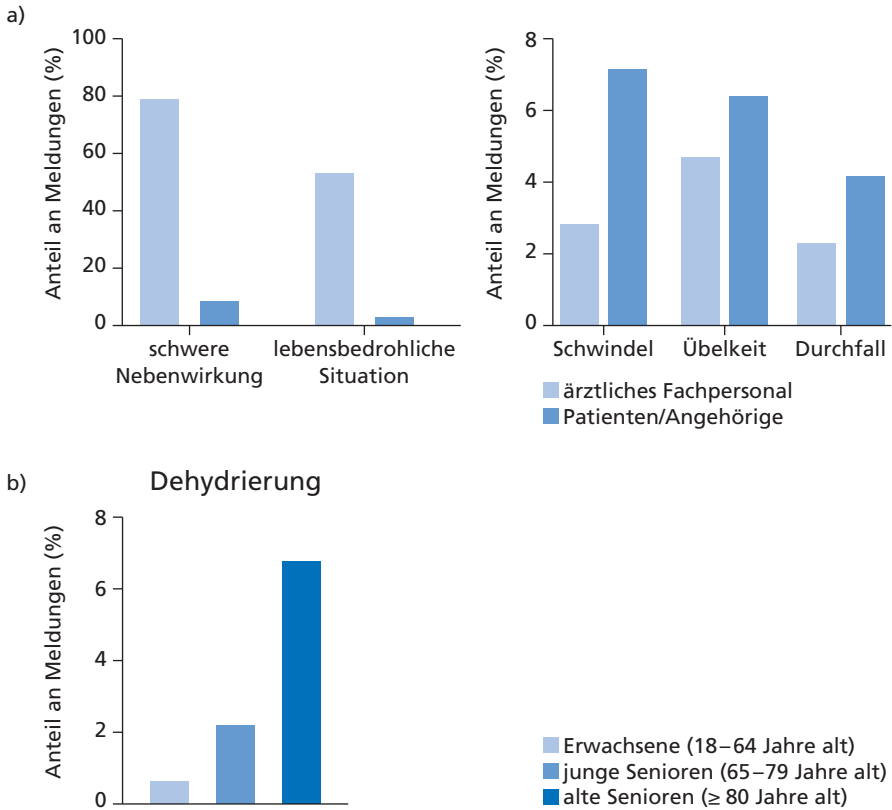


Abb. 1.3: a) Darstellender Vergleich der Anteile an Nebenwirkungsmeldungen zwischen ärztlichem Fachpersonal und Patienten bzw. Angehörigen in % (8).
 b) Prozentualer Anteil an Meldungen von Dehydrierung aufgeschlüsselt anhand bestimmter Altersgruppen (7).

entinnen verschrieben wurden. Auswertungen der klinischen Daten zu diesen neueren Präparaten zeigen jedoch, dass das Risiko für Thromboembolien fast doppelt so hoch ausfällt als bei den älteren Präparaten (der ersten Pillengeneration).

Dieses erhöhte Thromboserisiko ist nun im Beipackzettel festgehalten und muss für jede Pille unabhängig von den Inhaltsstoffen transparent beschrieben werden. Ärztinnen und Ärzte, die die Pille verschreiben, wurden in einem sogenannten Rote-Hand-Brief, der von den Behörden an die Ärzte verschickt wird, gewarnt, dass bei den neueren Pillenpräparaten das Thromboembolien-Risiko höher liegt als bei den älteren. Daher wird vor allen Dingen bei Patientinnen mit unbekanntem Thromboserisiko, wie es bei jungen Erst-Anwenderinnen der Fall sein kann, zur Vorsicht gemahnt. Außerdem soll vor Verschreibung einer Pille das Thromboserisiko individuell abgeklärt und über diese mögliche Nebenwirkung aufgeklärt werden.

PARACETI 500 mg ist ein frei erfundenes Medikament. Der hier dargestellte Text entspricht der Packungsbeilage für Paracetamol 500 mg.

Stand: Juni 2019

PARACETI 500 mg Tabletten

Wirkstoff: Paracetamol

Selten (<i>kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten treffen</i>):	Sehr selten (<i>kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten treffen</i>):
Leichter Anstieg der Leberenzyme (Serumtransaminasen).	Allergische Reaktionen in Form von einfachem Hautausschlag oder Nesselausschlag bis hin zu einer Schockreaktion. Im Falle einer allergischen Schockreaktion rufen Sie bitte den nächst erreichbaren Arzt.

Abb. 1.4: Fiktiver Beipackzettel PARACETI 500 mg

1.7 Kann man vorhersehen, ob ein Patient Nebenwirkungen bekommt?

Die Wahrscheinlichkeit, ob Nebenwirkungen auftreten, hängt zunächst von den Arzneimiteleigenschaften ab. Diese spiegeln sich im sogenannten therapeutischen Bereich wider. Die therapeutische Breite ist dadurch gekennzeichnet, dass Arzneimittel in einer bestimmten Dosierung eingenommen werden müssen, um eine ausreichende Wirkung eines Medikaments ohne relevante Nebenwirkungen zu entwickeln. Dies ist in ► Abb. 1.5 schematisch dargestellt. Von der individuellen Vulnerabilität des Patienten hängt es nun ab, ob Nebenwirkungen bei einer bestimmten Dosierung auftreten, und auch, ob Nebenwirkungen mit den besonderen Eigenschaften des Patienten, wie zum Beispiel Neigung zur erhöhten Blutgerinnung, verknüpft sind.

Ein wichtiger Vulnerabilitätsfaktor ist hierbei das Alter des Patienten. Im Durchschnitt kommen 7% der Notaufnahmen aufgrund von Arz-