



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 41

Heft 2

EDITORIAL

Antidepressiva verringern nicht das Risiko von Suiziden oder Suizidversuchen bei depressiven Patienten 2

DAS AKTUELLE THEMA

Wirksamkeit von Händedesinfektionsmitteln gegen Viren, Bakterien und Pilze 5

THERAPIE AKTUELL

Schreibaby oder Säuglingskoliken – Gibt es eine pharmakologische Therapie? 10

Diagnose und Behandlung des Restless-Legs-Syndroms 13

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Tedizolid-Phosphat im Vergleich zu Linezolid bei der Behandlung akuter bakterieller Infektionen der Haut 19

NEUE ARZNEIMITTEL

Erivedge® (Vismodegib) 20

Xtandi® (Enzalutamid) 21

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Risiko des plötzlichen Herztodes unter Stimulanzientherapie bei ADHS vermutlich nicht erhöht 22

ZITATE

Gezielte gegen universelle Dekontamination zur Vermeidung von Infektionen auf Intensivstationen 25

Die Wirkung eines Somatostatin-Analogons auf den Verlauf der Polyzystischen Nierendegeneration 26

WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL

Cranberry-Produkte bei der Prophylaxe von Harnwegsinfekten – Wirksamkeitsnachweis steht aus 28

IN EIGENER SACHE

Leserbrief zum Beitrag „Rein pflanzlich“ – und doch gefährlich: die Aristolochia-Säure aus der Osterluzey, AVP 40, November 2013, Seite 156 29



Editorial

Antidepressiva verringern nicht das Risiko von Suiziden oder Suizidversuchen bei depressiven Patienten

Eine Entgegnung zur Presseerklärung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Die DGPPN hat – aufgeschreckt durch einen kritischen Beitrag der ARD zu den Risiken von SSRI-Antidepressiva und den irritierenden Vorgängen um ihre Marktzulassung – am 06.03.2013 eine Presseinformation und eine Stellungnahme auf ihrer Website veröffentlicht (DGPPN 2013a,b) (1;2). In beiden Dokumenten positioniert sich die DGPPN zu der Frage, ob eine Antidepressiva-Medikation „Suizidalität“ reduzieren kann. Sie stellt in der *Presseinformation* schon in der Überschrift fest: „Antidepressiva helfen Selbstmorde zu verhindern“ und fährt fort „Die antidepressive Behandlung senkt die Suizidalität; das wurde insbesondere für SSRIs belegt.“ In der *Stellungnahme* schreibt die DGPPN: „Jede erfolgreiche Therapie ... kann Suizidalität verhindern; das gilt insbesondere für die Behandlung mit SSRI.“ Während die Presseinformation auf die Angabe von Quellen verzichtet, wird in der Stellungnahme als einziger Beleg eine Arbeit von Gibbons et al. (2012a) (3) angeführt. Bedauerlicherweise ist die Quellenauswahl der DGPPN tendenziös, Studienergebnisse werden unzutreffend wiedergegeben und die daraus gezogenen Folgerungen sind wissenschaftlich unhaltbar.

Die existierende Datenbasis zu dieser Fragestellung ist umfangreich und von hoher Qualität. Mindestens sechs große Metaanalysen verglichen die Raten von Suizidversuchen und Suiziden von Patienten, die in randomisierten, doppelblinden Studien (RCTs) entweder ein Antidepressivum oder Placebo erhalten hatten:

- Gunnell et al. *BMJ* 2005 (4)
- Hammad et al. *J Clin Psychopharmacol* 2006 (5)
- Khan et al. *Am J Psychiatry* 2003 (6)
- Khan et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001 (7)
- Khan et al. *Arch Gen Psychiatry* 2000* (8)
- Fergusson et al. *BMJ* 2005 (9)

Die kleinste der sechs Metaanalysen umfasste knapp 20.000, die größte knapp 90.000 Patienten. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um die Auswertung von Wirksamkeitsstudien (typischerweise bis zwölf Wochen Dauer), in denen Suizidversuche und Suizide als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sorgfältig erfasst werden.

In keiner der sechs Metaanalysen wird eine signifikant geringere Zahl von Suizidversuchen oder Suiziden in der Antidepressiva-Gruppe festgestellt. In der größten der sechs Metaanalysen (Fergusson et al. 2005), die relevante Studien zwischen 1983 und 2003 einschließt, war die Rate von Suizidversuchen und Suiziden unter SSRI sogar signifikant

Bschor, T.
Müller-Oerlinghausen, B.

* Die drei Publikationen von Khan et.al. beziehen sich auf jeweils verschiedene, teilweise sehr große Stichproben, die auf den Zulassungsdaten der FDA zu verschiedensten Antidepressiva basieren.

höher als unter Placebo. In einer darüber hinaus vorliegenden Analyse von doppelblinden RCTs (Storosum et al. 2001) (10) fand sich ebenfalls weder für die 77 Kurzzeit- (bis acht Wochen) noch für die acht Langzeitstudien ein Anhalt für weniger Suizidversuche oder Suizide unter Antidepressivum als unter Placebo.

Die DGPPN beruft sich in ihrer Stellungnahme hingegen auf eine siebente Analyse (Gibbons et al. 2012a) (3), ohne die sechs genannten Metaanalysen zu erwähnen. Diese Analyse wird nicht nur fehlerhaft wiedergegeben, sondern ist aus verschiedenen Gründen von schwächerer Aussagekraft als die sechs oben genannten Metaanalysen:

- Die von der DGPPN zitierte Arbeit (Gibbons et al. 2012a) (3) enthält keine Aussage zur Suizidalität.
- Vermutlich meint die DGPPN eine andere Arbeit von Gibbons et al. 2012b (11) die von der DGPPN als „Metaanalyse“ apostrophiert, von ihren Autoren aber lediglich als „reanalysis“ bezeichnet wird.
- 51 Studien seien in die Analyse von Gibbons et al. eingeflossen, behaupten die Autoren der „Stellungnahme“; tatsächlich sind es nur 41.
- Es handelt sich mit Abstand um die kleinste Analyse zu dieser Fragestellung mit lediglich gut 9.000 Patienten.
- Die Analyse von Gibbons et al. beschränkt sich auf lediglich zwei Antidepressiva (Fluoxetin und Venlafaxin).
- Im Unterschied zu den sechs oben genannten Metaanalysen verwenden Gibbons et al. kein hartes Zielkriterium (Suizidversuche bzw. Suizide), sondern das Item 3 auf der Hamilton-Depressionsskala (Lebensüberdruß – Todeswunsch – Suizidgedanken – Suizidversuche). Die Hamilton-Skala (Hamilton 1960) (12) ist jedoch nicht für die Auswertung auf Einzel-Item-Niveau konzipiert oder validiert, sondern für die Auswertung des summierten Punktwertes. An harten Daten werden von Gibbons et al. unter den gut 9.000 Patienten zwei Suizide (einer unter Fluoxetin, einer unter Placebo) und 20 Suizidversuche (die Verteilung auf die verschiedenen Behandlungsgruppen wird nicht mitgeteilt) berichtet. Tab. 2 der Arbeit zeigt deutlich, dass Suizidgedanken und suizidales Verhalten sich außer bei Jugendlichen in praktisch genau gleicher Weise unter Placebo wie den zwei untersuchten Antidepressiva zurückbilden. Lediglich für die schwächste Ausprägung der Ziffer Nr. 3 der Hamilton-Skala (Todeswunsch) ergibt sich aus Abb. 1 der Arbeit von Gibbons et al. eine stärkere Reduktion über 84 Tage unter den beiden Antidepressiva.

Zusammenfassend ist festzustellen: Auf dem Hintergrund einer breiten, qualitativ hochwertigen Datenbasis (Evidenzklasse Ia: mehrere große Metaanalysen von RCTs) ist die Frage, ob Antidepressiva bei kurzfristigem und mittellangem Einsatz Suizidversuche und Suizide reduzieren, als gut untersucht zu bezeichnen. Es gibt aufgrund von RCTs keinen sicheren Beleg, dass Antidepressiva bei Erwachsenen (über 25 Jahren) das Risiko von Suizidversuchen und Suiziden erhöhen, aber leider eindeutige Belege, dass sie dies auch nicht senken. Darüber hinaus kann auch die DGPPN an den gut recherchierten und sorgfältig bezüglich des ursächlichen Zusammenhangs bewerteten Einzelfallberichten zu insbesondere durch SSRI-Antidepressiva induzierter Suizidalität, wie sie durch die AkdÄ aber

auch von Autoren des europäischen AMSP-Nebenwirkungserfassungssystems publiziert wurden, nicht ernsthaft vorbeigehen (AkdÄ 2004; Stübner et al. 2010) (13;14).

Die DGPPN bringt sich mit ihrer Stellungnahme in Widerspruch zu der von ihr selbst initiierten und koordinierten S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009) (15), in der es in Empfehlung 3-87 heißt: „**Zur speziellen akuten Behandlung der Suizidalität sollten Antidepressiva nicht eingesetzt werden**“. Die DGPPN muss sich fragen lassen, warum sie einseitig eine methodisch schwächere Analyse auswählt, deren Ergebnis von der Gesamtheit der übrigen, größeren und methodisch hochwertigeren Studien abweicht, um eine der wissenschaftlichen Erkenntnis entgegengesetzte Aussage zu verbreiten. Sie ist der Öffentlichkeit auch die Antwort schuldig, warum sie an keiner Stelle darauf hinweist, dass es ein einziges Psychopharmakon gibt, für das eine Reduktion des Suizidrisikos bei Patienten mit affektiven Störungen mit zwingender Evidenz sowohl in großen Beobachtungsstudien wie in RCTs nachgewiesen wurde, nämlich Lithiumsalze (Cipriani et al. 2013 (16); Lewitzka et al. 2013 (17); vgl. auch Müller-Oerlinghausen in AVP vom 01.01.2013 (18)).

Fazit

In der Absicht, angebliche Verunsicherung bei Patienten und Ärzten durch auch öffentlich geäußerte Zweifel am generellen Nutzen von Antidepressiva zu antagonisieren, stellt die psychiatrische Fachgesellschaft DGPPN gegen die vorliegende, vielfach gesicherte wissenschaftliche Evidenz die Behauptung auf, es sei durch Studien bewiesen, dass Antidepressiva die Häufigkeit von Suiziden und Suizidversuchen senken. Diese Behauptung ist falsch. Nur für ein einziges bei Patienten mit affektiven Störungen angewandtes Psychopharmakon ist

eine solche Wirkung vielfältig bewiesen, nämlich für Lithiumsalze. Gewiss ist die jährliche Zahl der Suizidtoten in Deutschland seit den 1980er Jahren erheblich gesunken; die Gründe hierfür sind im Einzelnen nicht bekannt. Die Annahme, dies sei wesentlich durch die Einführung der neuen Antidepressiva vom Typ der SSRI bedingt, ist nicht plausibel und durch epidemiologische Daten auch nicht begründbar.

Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN): Antidepressiva helfen Selbstmorde zu verhindern: <http://www.dgppn.de/presse/pressemitteilungen.html>. Pressemitteilung vom 6. März 2013.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN): Stellungnahme zur ARD-Reportage „Gefährliche Glückspillen“ vom 18. Februar 2013: <http://www.dgppn.de/presse/pressemitteilungen.html>. Stellungnahme vom 6. März 2013.
- 3 Gibbons RD, Hur K, Brown CH et al.: Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 2012; 69: 572-579.
- 4 Gunnell D, Saperia J, Ashby D: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. BMJ 2005; 330: 385.
- 5 Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA: Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 203-207.
- 6 Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA: Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. Am J Psychiatry 2003; 160: 790-792.
- 7 Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA: Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. Int J Neuropsychopharmacol 2001; 4: 113-118.
- 8 Khan A, Warner HA, Brown WA: Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 311-317.
- 9 Fergusson D, Doucette S, Glass KC et al.: Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2005; 330: 396.
- 10 Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W et al.: Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. Am J Psychiatry 2001; 158: 1271-1275.
- 11 Gibbons RD, Brown CH, Hur K et al.: Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 2012; 69: 580-587.

Interessenkonflikte

T. Bschor:
In den vergangenen zwölf Monaten wurden Vortragshonorare von Bayer, Lilly und Servier und eine Kongressreisekostenunterstützung von Lundbeck angenommen.

B. Müller-Oerlinghausen:
Ein Interessenkonflikt wird verneint.

- 12 Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62
- 13 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": SSRI und Suizidalität. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 2642.
- 14 Stubner S, Grohmann R, von Stralendorff I et al.: Suicidality as rare adverse event of antidepressant medication: report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1293-1307.
- 15 DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ et al. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung: <http://www.versorgungsleitlinien.de>. 1. Aufl.; Berlin, Düsseldorf: DGPPN, ÄZQ, AWMF, 2009.
- 16 Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR: Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3646.
- 17 Lewitzka U, Bauer M, Felber W, Müller-Oerlinghausen B: Suizidprophylaktische Wirkung von Lithium. *Nervenarzt* 2013; 84: 294-306.
- 18 Müller-Oerlinghausen B: Was ist Lithium, und wie wird damit behandelt? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 12-15.

Prof. Dr. med. Tom Bschor,
Berlin
bschor@mailbox.tu-
dresden.de

Prof. Dr. med. Bruno Müller-
Oerlinghausen,
Berlin
bruno.mueller-
oerlinghausen@web.de

Nachtrag der Autoren: Soeben sind die Ergebnisse einer großen Studie aus 14 europäischen Ländern, in der bevölkerungsstatistische Daten aus den Jahren 1995–2008 analysiert wurden, bekannt geworden: Danach besteht eine schwache, aber positive Korrelation zwischen dem Volumen der Antidepressivaverordnungen und den jeweiligen nationalen Suizidraten. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht mit Arbeitslosigkeit (Kamat MA et al. : Association between antidepressant prescribing and suicide rates in OECD countries: an ecological study. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 18-21).

Das aktuelle Thema

Wirksamkeit von Händedesinfektionsmitteln gegen Viren, Bakterien und Pilze

Die Desinfektion der Hände ist die einfachste und wichtigste Maßnahme zur Prävention von Kontaktinfektionen bei Patienten und Personal. Leider sind aber die Kenntnisse der Anwender über die antimikrobielle Wirksamkeit dieser Maßnahme oft unzureichend. Wie aktuell dieses Thema ist, zeigen Presseberichte über nosokomiale Infektionen und Ausbrüche von Norovirus-Gastroenteritiden.

Höffler, U.

Desinfektionsmittel-Liste des VAH (Verbund für angewandte Hygiene e.V.)

Im deutschen Sprachraum ist die Desinfektionsmittel-Liste des VAH seit vielen Jahrzehnten die bewährte Referenz für wirksamkeitsgeprüfte Produkte (1). Sie wird von der Desinfektionsmittel-Kommission im VAH in Zusammenarbeit mit fünf verschiedenen Fachgesellschaften bzw. Berufsverbänden in regelmäßigen Abständen herausgegeben und enthält alle „auf der Basis der Standardmethoden der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) zur Prüfung chemischer Desinfektionsverfahren geprüften und als wirksam befundenen Verfahren“. Diese Liste muss stets Grundlage sein bei der Auswahl von Desinfektionsmitteln für eine routinemäßige und prophylaktische Desinfektion in Praxis und Krankenhaus, in öffentlichen Einrichtungen, in anderen Bereichen, in denen Infektionen übertragen werden können, und im Krankheitsfall bzw. bei Pflegebedürftigkeit

auch im Privathaushalt. Sie sollte insbesondere herangezogen werden bei allen strittigen Fragen, die sich leider nur allzu oft durch unterschiedliche Werbeaussagen der Herstellerindustrie ergeben. Die Verwendung VAH-gelisteter Präparate erfüllt die Qualitätssicherungsanforderungen der Hygieneverordnungen der Bundesländer und des Robert-Koch-Instituts (RKI). Eine Tabelle der meistverkauften und bekanntesten Handelsnamen findet sich bei (2). Die Liste ist nach den Erfordernissen des Anwenders in folgende Abschnitte unterteilt: Hygienische Händewaschung, Händedesinfektion (über 190 Präparate), Hautantiseptik, Flächendesinfektion, Instrumentendesinfektion und Wäschedesinfektion. Die Präparate dürfen ausschließlich für den jeweiligen Anwendungsbereich eingesetzt werden, also z. B. Händedesinfektionsmittel nicht für die Flächendesinfektion und umgekehrt. Das hat mehrere Gründe. Zunächst sind Händedesinfektionsmittel zwar nicht apothekenpflichtig, aber Arzneimittel im rechtlichen Sinne, da sie bestimmungsgemäß mit dem menschlichen Körper in Kontakt kommen. Sie unterliegen daher auch einer Zulassungspflicht durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Flächen-, Instrumenten- und Wäschedesinfektionsmittel aber nicht. Letztere können aggressivere Wirkstoffklassen enthalten und wesentlich höher dosiert werden. Weiterhin ist mit umfangreichen Tests entsprechend dem Anforderungskatalog des VAH sowohl in vitro als auch in praxisnahen Versuchen die antimikrobielle Wirksamkeit mit typischen Testkeimen für den jeweiligen Einsatz geprüft worden. Bei der hygienischen Händedesinfektion geschieht dies mit künstlich mit *Escherichia coli* kontaminierten Händen, bei der chirurgischen Händedesinfektion durch die Reduktion der Hautkeime der „Tageshand“. Schließlich sind die jeweiligen Konzentrationen und die notwendigen Einwirkzeiten stark unterschiedlich und müssen strikt eingehalten werden. Bei der hygienischen Händedesinfektion sind es je nach Präparat z. B. 30 oder 60 Sekunden, während bei der routinemäßigen Desinfektion großer Flächen in Praxis und Krankenhaus mindestens der 1-Stunden-Wert für die Desinfektion gewählt werden soll (1).

Bei allen VAH-gelisteten Händedesinfektionsmitteln ist eine Abtötung der folgenden Testorganismen gesichert: der grampositiven Kokken *Staphylococcus aureus* und Enterokokken, des gramnegativen Nonfermenters *Pseudomonas aeruginosa*, der gramnegativen Enterobakterien *Proteus mirabilis* und *Escherichia coli* und der Hefepilze der Art *Candida albicans*. Die Mittel sind ebenfalls wirksam gegen alle multiresistenten Stämme wie MRSA (multiresistenter *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin-resistente *Enterococcus spp.*), MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen) und Fluconazol-resistente *Candida spp.* Es werden somit alle nicht Sporen bildenden Bakterien und die vegetativen Formen der Sporenbildner abgetötet (=Bakterizidie), weiter werden Hefepilze erfasst (=Levurozidie). Hingegen ist die Wirksamkeit gegen Endosporen von *Clostridium spp.* (=Sporozidie), gegen Tuberkelbakterien (=Tuberkulozidie), gegen Dermatophyten (Erreger von Haut- und Fußpilzkrankungen) und Schimmelpilze (Fungizidie) nicht Gegenstand der Basistestung. Das hat einerseits methodische Gründe (Schwierigkeiten der Züchtung, fehlende Standardisierung), andererseits sollte die Anwendung auf den Händen bei den täglich vielfach durchzuführenden Händedesinfektionen nicht unnötig hautbelastend sein, da die Abtötung dieser selteneren Mikroben nur mit deutlich aggressiveren Rezepturen zu erreichen ist.

Viruzidie

Die Viruzidie ist von besonderer praktischer Bedeutung bei der hygienischen Händedesinfektion. Hierbei ist zu unterscheiden zwischen der Inaktivierung von behüllten und unbehüllten Viren (Tabelle 1). Behüllte Viren haben eine leicht von chemischen Agenzien angreifbare Hülle (Envelope) aus Lipiden und Proteinen. Unbehüllte oder nackte Viren hingegen bestehen lediglich aus den deutlich schwerer inaktivierbaren Nukleinsäuren RNA oder DNA und einem Kapsid. Zu den behüllten Viren gehören so wesentliche Erreger wie die nicht impfpräventablen HIV und HCV, aber auch HBV, Influenzaviren, diverse Erreger respiratorischer Infektionen wie humane Coronaviren, Metapneumoviren und RSV, die Herpesviren CMV, HSV, EBV und VZV sowie das Masern-, das Mumps- und das Rötelnvirus. Viele Hersteller loben eine Wirksamkeit ihrer Händedesinfektionsmittel gegenüber ausgewählten Prüfviren aus, nachdem die Präparate nach der aktuellen Leitlinie von DVV (Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.) und dem RKI untersucht worden sind. Man spricht heute von „begrenzter Viruzidie“, wenn die Präparate gegen behüllte Viren (Prüfviren: Vacciniavirus und BVDV als Surrogat für HCV) wirksam sind. Für die meisten alkoholbasierten Händedesinfektionsmittel der VAH-Liste trifft das zu.

Tabelle 1

Behüllte Viren (Auswahl) Begrenzt viruzide Desinfektionsmittel ausreichend		Unbehüllte Viren (Auswahl) (Voll) viruzide Desinfektionsmittel notwendig	
Abkürzungen		Abkürzungen	
HIV	Humanes Immunschwächevirus		Noroviren
HBV	Hepatitis-B-Virus		Rotaviren
HCV	Hepatitis-C-Virus		Adenoviren
	Erreger respiratorischer Infektionen		Astroviren
	Influenzaviren	HPV	Humane Papillomaviren
HCoV	Humane Coronaviren		Picornaviren
	Metapneumovirus		Coxsackieviren
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus		Echoviren
	Herpesviren		Polioviren
CMV	Cytomegalovirus		Rhinoviren
HHV, HSV	Humane Herpes-simplex-Viren	HAV	Hepatitis-A-Virus
EBV	Epstein-Barr-Virus		Parechoviren
VZV	Varizella-Zoster-Virus		Testviren
	Masernvirus		Poliovirus
	Mumpsvirus		Adenovirus
	Rötelnvirus		Polyomavirus
	Testviren		Vacciniavirus
	Vacciniavirus		
BVDV	Bovines Virusdiarrhö-Virus		

(Volle) Viruzidie ist aber erst gegeben, wenn auch unbehüllte Viren sicher inaktiviert werden. Diese Auslobung basiert im Gegensatz zur Bakterizidie allerdings ausschließlich auf

In-vitro-Untersuchungen. Zu den unbehüllten Viren gehören vor allem fast sämtliche enteropathogenen Viren wie Noro- (*Caliciviridae*), Rota-, Adeno- und Astroviren, aber auch HAV, HEV, die Papilloma- und alle Picornaviren wie Coxsackie-, Echo-, Parecho-, Polio- und Rhinoviren. Das erste Händedesinfektionsmittel mit Viruzidie-Nachweis war vor über zehn Jahren das Handelspräparat Sterillium® Virugard der Firma Bode Chemie GmbH, ausweislich der „Liste der vom Robert-Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren“ (3). Viruzidie konnte erreicht werden durch Erhöhung des Äthanolgehaltes und den synergistischen Effekt einer patentierten Wirkstoffformulierung. In der Zwischenzeit hat das RKI auch folgenden alkoholischen Präparaten die viruzide Wirksamkeit bestätigt: Aseptoman Viral®, Manorapid Synergy®, Softa-Man acute® und Virusept Manorapid Synergy®. In entsprechenden epidemiologischen Situationen (Ausbruch, gehäuftes Auftreten von Virusinfektionen) sollte ein Präparat aus der RKI-Liste benutzt und bei schlechterer Hautverträglichkeit gegebenenfalls besonders auf eine zusätzliche Handpflege geachtet werden.

Sporozidie, Tuberkulozidie und Fungizidie

Testverfahren zur Sporozidie, Tuberkulozidie und Fungizidie von Händedesinfektionsmitteln sind noch immer in der Entwicklung und Standardisierung. Zur Prävention von *Clostridium-difficile*-Infektionen empfiehlt das RKI nach der Händedesinfektion eine Händewaschung, um eine Abreicherung von Clostridien sporen zu erreichen. Bei Kontamination mit Tuberkulose-Bakterien muss zweimal mit RKI-gelisteten Handelspräparaten desinfiziert werden (3). Zur Vermeidung von Dermatophytosen sind proaktive Schutzmaßnahmen (Nonkontamination, Badeschuhe) zu empfehlen.

Hygienische Händedesinfektion

Die Hygienische Händedesinfektion ist die häufigste Anwendungsart. Fast alle alkoholbasierten Präparate der VAH-Liste sind innerhalb von 30 Sekunden bakterizid und levurozid (gegen Hefen wirksam). Nachdem die Alkohole gewirkt haben und verflogen sind, bleibt je nach Handelspräparat eine kleinere oder größere Menge hautpflegender Substanzen auf den Händen zurück, sogenannte Rückfetter. Grundsubstanz ist Glycerin. Die Hautpflegeeigenschaften der verschiedenen Handelspräparate sind sehr unterschiedlich. Bei marktführenden Präparaten handelt es sich tatsächlich um „High Tech in der Flasche“ mit hocheffizienten antimikrobiellen, aber dennoch exzellenten hautpflegenden Substanzkombinationen. Für die routinemäßige hygienische Händedesinfektion sollten besonders gut rückfettende Präparate eingesetzt werden. Das erhöht die Akzeptanz beim Personal und macht zusätzliche Hautpflegemittel überflüssig. Die sehr seltenen Unverträglichkeitsreaktionen bei alkoholbasierten Präparaten sind teils bedingt durch Anwendungsfehler, teils durch Inhaltsstoffe wie Parfums oder Farbstoffe. Daher wird für die hygienische Händedesinfektion empfohlen: Einreiben in die trockenen Hände und Gebrauch von „puren“ Präparaten, die allergenfrei sind und lediglich Alkohole und rückfettende Substanzen enthalten. Wegen anderer Anwendergewohnheiten im angloamerikanischen Sprachraum bringen einige Firmen Gelpräparate auch auf den deutschen Markt. Präparate, die als Wirkstoffbasis Jod abspaltende Verbindungen, Octenidin oder Peroxid-

verbindungen enthalten, sind entweder gar nicht oder mit deutlich längeren Anwendungszeiten gelistet, schlecht oder gar nicht rückfettend und können derzeit nicht als Mittel der ersten Wahl gelten.

Chirurgische Händedesinfektion

Bei der Chirurgischen Händedesinfektion muss auch die residente Bakterienflora reduziert werden. Eine vorhergehende Waschphase wird bei optisch sauberen Händen nicht mehr generell als erforderlich angesehen (4). Zu Dienstbeginn, spätestens aber vor Anlegen der OP-Kleidung sollten die Hände jedoch gewaschen werden. Bei Aufeinanderfolge kurzer Eingriffe (Op. + Op.-Pause < 60 Minuten) mit geringer Kontaminationswahrscheinlichkeit kann vor dem nächsten Eingriff die Händewaschung unterbleiben. Je kürzer die Einwirkungszeiten der Desinfektion sind, umso wichtiger ist es, sie exakt einzuhalten und alle Regionen der Hände vollständig zu benetzen. Nach Reihenuntersuchungen werden am häufigsten Daumen, Fingerkuppen, Nagelfalze, Zwischenfinger-räume und Handgelenke vergessen. Will man Einwirkzeiten von 1 oder 1,5 Minuten akzeptieren, muss man bedenken, dass diese Zeiten erst beginnen, wenn sämtliche Händereale vollständig benetzt sind. Während aller empfohlenen Einwirkungszeiten muss die Haut ständig durch das Desinfektionsmittel feucht gehalten werden. Dafür sind individuell unterschiedliche Volumina notwendig, je nach Größe, Temperatur und Feuchtigkeit der Hände, so dass in der Liste keine Volumenangaben mehr gemacht werden.

Fazit

Alle in der Desinfektionsmittel-Liste des VAH gelisteten alkoholischen Präparate zur routinemäßigen Händedesinfektion nach der Einreibemethode sind sicher wirksam gegen vegetative Bakterien und Hefepilze, nicht aber gegen Sporen, Dermatophyten und unbehüllte Viren. Viruzidie auch gegen die unbehüllten Noro-, Rota- und Adenoviren ist laut Liste der vom Robert-Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren bei alkoholbasier-

ten Präparaten nur zu erreichen mit Sterillium® Virugard, Aseptoman Viral®, Manorapid Synergy®, SoftaMan acute® und Virusept Manorapid Synergy®. In entsprechenden epidemiologischen Situationen (Ausbruch, gehäuftes Auftreten von Virusinfektionen) sollte ein Präparat aus der RKI-Liste benutzt und bei schlechterer Hautverträglichkeit gegebenenfalls besonders auf eine zusätzliche Handpflege geachtet werden.

Literatur

- 1 Verbund für Angewandte Hygiene e. V. (Hrsg.): Desinfektionsmittel-Liste des VAH (Stand: 02.04.2013). Wiesbaden: mhp-Verlag, 2013.
- 2 Höffler U, Burkhardt U: Händedesinfektionsmittel. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2007; 34: 113-114.
- 3 Liste der vom Robert-Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren. Stand vom 31.08.2013. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2013; 56: 1706-1728.
- 4 Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut: Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2007; 50: 377-393.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Für eine kritische Durchsicht des Manuskripts danken wir Herrn Dr. Jochen Steinmann, MikroLab GmbH, Bremen, jochen-steinmann@t-online.de.

Prof. Dr. med. Ulrich Höffler, Ludwigshafen, ulrich.hoeffler@t-online.de

Therapie aktuell

Schreibaby oder Säuglingskoliken – Gibt es eine pharmakologische Therapie?

Rascher, W.

Bei kleinen Säuglingen mit exzessivem Schreien wurde früher häufig die Diagnose einer „Dreimonatskolik“ gestellt. Heute wird als Synonym die Bezeichnung „Schreibaby“ verwendet und eine Regulationsstörung als Ursache angenommen. Schon René Spitz entwickelte in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts die Hypothese, dass ein Neugeborenes eine Regulationsstörung entwickelt, wenn es mit „angeborener muskulärer Hypertonie“ (d. h. eine hohe Körperspannung aufweist und sich weniger muskulär entspannen kann) von einer übertrieben besorgten Mutter aufgezogen wird, die aus übertriebener Besorgnis bei nahezu jeder Äußerung Nahrung verabreicht (1;2). Folglich ist das Prinzip Stillen bzw. Füttern nach Bedarf gestört und eine erhöhte Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit bringt keine Linderung. Schließlich werden Blähungen oder andere Magen-Darm-Probleme für die Symptomatik verantwortlich gemacht. Auch ist zu bedenken, dass das Verschlucken von Luft oft Folge und nicht Ursache des Schreiens ist. Für vermehrtes Schreien, Fütterungs- und Schlafprobleme bei Säuglingen werden heute immer weniger organische Ursachen im Bereich des Magen-Darm-Trakts verantwortlich gemacht.

Aber tatsächlich haben viele Säuglinge im ersten Lebensjahr gastrointestinale Symptome wie wiederholtes Aufstoßen (23 %), Koliken (20 %), Obstipation (18 %) und Erbrechen (6 %) (3). Deshalb ist es wichtig, bei exzessiv schreienden Kindern eine organische Ursache für das Schreien auszuschließen und zu behandeln, bevor eine Regulationsstörung diagnostiziert und psychosomatisch behandelt wird.

Zunächst wird bei exzessivem Schreien den Eltern geraten, übergroße Nahrungsvolumina zu vermeiden und durch eigene Ruhe dem Kind Sicherheit und Stabilität zu geben. Das Kind schreit nicht aus Hunger oder wegen Blähungen. Bei Persistenz der Symptome ist neben einer Abdomen-Sonographie die Untersuchung des Stuhls auf pathogene Keime und okkultes Blut und die Langzeit-pH-Metrie erforderlich, am besten kombiniert mit Langzeit-Impedanzmanometrie. Beide Methoden prüfen den Rückfluss von Magensaft in den Ösophagus über 24 Stunden durch Anlage einer Sonde im Ösophagus, die den Reflux über die Änderungen des pH-Werts (saure Reflux) oder über die Rückwärtsbewegung des Mageninhalts (Impedanz) erfasst. Bei spezieller Indikation ist die Röntgendarstellung des Schluckaktes und bei spezieller Indikation auch die endoskopische Untersuchung des Magen-Darm-Traktes die Diagnostik der Wahl (4).

Gastroösophagealer Reflux (GÖR)

Nur selten findet sich beim schreienden Säugling ein pathologischer GÖR. In der Regel werden zusätzliche Symptome wie Würgen, Erbrechen, Dysphagie oder Milchreste im Mund und ausbleibendes Gedeihen beobachtet. Zusammenhänge zwischen einem GÖR

und vermehrtem Schreien sind bis heute nicht eindeutig gesichert, jedoch spricht die klinische Beobachtung dafür, dass bei einem Teil der Kinder ein klinisch relevanter GÖR die Symptomatik erklärt (4). In diesen Fällen ist der Einsatz von Omeprazol (1–1,5 mg/kg in zwei Einzeldosen) angezeigt. Beweisend für die Diagnose pathologischer GÖR ist die rasche und eindeutige Besserung nach Beginn der säuresuppressiven Therapie mit Omeprazol. Die Substanz ist für diese Indikation nicht zugelassen.

Nahrungsumstellung

In der Vorstellung, dass das Schreien Folge einer vermehrten Gasbildung bei mangelhafter Digestion von Kuhmilchproteinen ist, wird oft versucht, durch Nahrungsumstellung die klinische Symptomatik zu bessern. Dazu werden hydrolysierte Milchnahrungen (HA-Babynahrungen) und bei Verdacht auf die seltene Kuhmilchprotein-Intoleranz auch stark hydrolysierte Nahrungen oder sogar Aminosäuren-basierte Nahrungen verwendet. Nur bei der Kuhmilchprotein-Intoleranz, bei der nicht selten ein rektaler Blutabgang, eine Eosinophilie im Blut und eine partielle Zottenatrophie der Duodenalschleimhaut beobachtet wird, ist eine vollhydrolysierte Nahrung oder Aminosäuren-basierte Nahrung sinnvoll.

Hypoallergische Nahrung bei der stillenden Mutter

Versuche, durch Modifikation der Nahrung bei der stillenden Mutter durch Vermeidung von Eiern, Kuhmilch, Nüssen und anderen möglichen Auslösern einer Nahrungsmittel-unverträglichkeit die Symptome zu lindern, sind in der Regel nicht erfolgreich. Befürworter dieser Therapie argumentieren oft, dass bei ausbleibendem Erfolg die Mutter nicht ausreichend die krankmachenden Nahrungsbestandteile aus ihrer Nahrung entfernt hat.

Lactasemangel und Lactasetherapie

Da Lactose das einzige Kohlenhydrat in der Muttermilch ist, und dieses Disaccharid bei Lactasemangel Blähungen und Durchfall verursachen kann, wurden Versuche unternommen, durch Gabe von Lactase bei vermeintlichem Lactasemangel das Schreien bei Kindern zu behandeln. Dieser Therapieansatz ist bei alleinigem Schreien nicht angezeigt, da ein angeborener Mangel an Lactase eine schwere Gedeihstörung hervorruft und extrem selten ist.

Anti-Blähmittel (Simeticon)

Die Vorstellung, dass Blähungen mit viel Luft und Schmerzen das exzessive Schreien verursachen, führte zum Einsatz von Simeticon (sab simplex®), das zur symptomatischen Behandlung gasbedingter Magen-Darm-Beschwerden, z. B. Meteorismus, schon für Säuglinge zugelassen ist („Jedem Fläschchen werden 15 Tropfen (0,6 ml) sab simplex® beigegeben.“). Zwei kontrollierte randomisierte Cross-over-Studien zeigen weder eine Wirksamkeit noch unerwünschte Wirkungen („wirkungs- und nebenwirkungsfrei“).

Alternative Therapien

Durch das Fehlen einer effektiven und sicheren pharmakologischen Therapie des exzessiven Schreiens beim kleinen Säugling spielen alternative Therapieverfahren bzw. Therapievorsuche eine große Rolle. Insgesamt ist auch die Studienlage nicht überzeugend, dass festes Einwickeln (Pucken), Bauchmassage, Zuckerlösungen, Gabe verschiedene Tees, vor allen Fencheltee, zu einer eindeutigen Besserung führen. Oft berichten die Mütter, dass das Schreien unter der Therapie vorübergehend etwas besser geworden sei. Auch zeigt die Akupunktur in kontrollierten Studien keine überzeugende Wirkung. Sehr kontrovers wird der Einsatz von Chiropraktik und spinalen Manipulationen gesehen. Ein wirklicher Nutzen ist in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen (5). Für alle alternativen Verfahren gilt, dass die Eltern neue Bewältigungsstrategien lernen, die Ihnen helfen, das Schreien durch Beschäftigung mit dem Kind zu reduzieren

Praktisches Vorgehen

Schreibabys können ihren Wachzustand nicht gut regulieren, finden schlecht in den Schlaf, sind übermüdet und überreizt. Das Problem liegt weder beim Baby noch bei den Eltern, sondern in der Abstimmung zwischen beiden. Diese Konstellation wird heute als „frühkindliche Regulationsstörung“ angesehen und mit verhaltenstherapeutischen Ansätzen und Schulung der Eltern im Umgang mit dem Kind behandelt. Zu den Therapieempfehlungen gehören Ruhe, Reduktion von Reizen, stabiler Wechsel von Schlafen, Wachen, Füttern und Pflege, gegebenenfalls auch Reduktion der Nahrungsmenge pro Mahlzeit. Die Behandlung der Regulationsstörung (Verhaltensänderung) zeigt einen positiven Effekt. Keine Wirkung haben pharmakologische Therapien wie sedierende oder entblähende Medikamente, Abführmittel, ungezielte Veränderung der Nahrung oder manual-therapeutische Maßnahmen. Zu bedenken ist, dass verschiedene pflanzliche Mittel schädlichen Alkohol enthalten.

Durch längere Wachphasen verschwindet die Symptomatik meist im Laufe der Entwicklung nach drei Monaten. Organische Ursachen wie ein pathologischer GÖR oder eine Kuhmilchprotein-Intoleranz findet sich meist erst später nach dem sechsten Lebensmonat.

Fazit

Bei kleinen Säuglingen mit exzessivem Schreien wird häufig eine gastrointestinale Ursache vermutet und behandelt. Nur selten und meist auch nach dem dritten Lebensmonat findet sich ein pathologischer gastroösophagealer Reflux oder eine Kuhmilchprotein-Intoleranz, die einer spezifischen Therapie bedürfen. Exzessives Schreien bei kleinen Säuglingen wird heute als Folge einer unzureichenden Abstimmung zwischen

Mutter und Kind gesehen. Diese frühkindliche Regulationsstörung wird heute verhaltenstherapeutisch und durch Schulung der Eltern im Umgang mit dem Kind behandelt. Keine Wirkung haben pharmakologische Therapien wie sedierende oder entblähende Medikamente, Abführmittel, ungezielte Veränderung der Nahrung oder manual-therapeutische Maßnahmen.

Literatur

- 1 Manz F: Förderergesellschaft Kinderernährung e. V. (Hrsg.): Wenn Babys reden könnten! Was wir aus drei Jahrhunderten Säuglingspflege lernen können. Lüdinghausen: Verlag Rademann, 2011.
- 2 Papousek M, Schieche M: Wurmser H (Hrsg.): Regulationsstörungen der frühen Kindheit. Frühe Risiken und Hilfen im Entwicklungskontext der Eltern-Kind-Beziehungen. Bern: Verlag Hans Huber, 2004.
- 3 Iacono G, Merolla R, D'Amico D et al.: Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. Dig Liver Dis 2005; 37: 432-438.
- 4 Straßburg HM, Müller H: Gastroenterologische Erklärungen beim Säugling mit Schrei-, Fütter- und Schlafproblemen. Kinderaerztl Prax 2006; 77: 108-114.
- 5 von Kries R: Beratung und Therapie bei Kindern mit exzessivem Schreien: Was ist Evidenz basiert? Kinderaerztl Prax 2006; 77: 100-107.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Wolfgang Rascher,
Erlangen
wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

Diagnose und Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

Einleitung

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Zwischen 3 und 10 % der Bevölkerung sind davon betroffen. Über 50 % der Patienten mit idiopathischem RLS haben eine positive Familienanamnese. Zudem ist das RLS die häufigste neurologische Schlafstörung. Auch bis zu 2 % der Kinder und Jugendlichen sind betroffen und werden häufig fehldiagnostiziert, etwa als ADHS. Der Beginn der Symptome liegt meist vor dem 30. Lebensjahr, wobei die meisten Patienten erst nach dem 50. Lebensjahr therapiebedürftig werden. Die Diagnose lässt sich einfach mit vier Fragen sichern (s. u.). Zur Pathophysiologie gibt es mehrere bisher nicht belegte Hypothesen (1;6).

Pornschlegel, S.
Lempert, T.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnosestellung erfolgt nahezu ausschließlich mittels Anamnese. Die diagnostischen Kriterien nach dem Konsensus der International Restless Legs Syndrome Study Group (13) lassen sich aus positiven Antworten auf die folgenden vier Fragen ableiten:

- Kennen Sie einen Bewegungsdrang der Beine (oder Arme), eventuell begleitet von Missempfindungen in den Extremitäten?
- Treten diese Beschwerden ausschließlich in Ruhe auf oder verstärken sich in Ruhe?
- Bessert oder beseitigt Bewegung diese Beschwerden?
- Nehmen die Beschwerden abends oder nachts zu?

Wenn alle vier Fragen mit ja beantwortet werden, ist die Diagnose zu stellen. Das Ausmaß der Beschwerden variiert von diskret bis quälend. Bei spontanen Berichten der Patienten werden oft Begriffe wie „Verkrampfung“, „Ziehen“ oder „Kribbeln“ genannt; diese Bezeichnungen führen oft zu Fehldiagnosen wie „Krampussyndrom“ oder „Ischialgie“, insbesondere wenn die genannten vier Fragen nicht gestellt werden. Die Symptome können zu einer Einschlafstörung führen, das Symptommaximum tritt meist zwischen Mitternacht und 2:00 Uhr auf. In der Polysomnografie im Schlaflabor lassen sich bei 80 % der RLS-Betroffenen periodische Beinbewegungen nachweisen (periodic limb move-

ments in sleep; PLMS). Die PLMS-assoziierten Weckreaktionen tragen zur Schlafragmentation bei. Für die Diagnosesicherung ist eine Polysomnografie aber nur selten erforderlich (6). Ein L-Dopa-Test mit 100 mg L-Dopa (abendlich/nüchtern) ist zur Unterstützung der Diagnose möglich und hat eine Sensitivität von 80 – 88 %, eine Spezifität von 100 % (positiv bei 50-prozentiger Besserung auf der IRLS (International RLS Severity Scale*) max. 40 Punkte) (6). Die meisten RLS sind als primär einzuordnen, sind also genetisch determiniert und idiopathisch. Sekundäre RLS treten bei Polyneuropathie, Eisenmangel, Urämie, Schwangerschaft und verschiedenen anderen seltenen Ursachen auf (1;6). In einer Studie lag die Rate der korrekt diagnostizierten RLS-Patienten in einer Allgemeinarztpraxis bei nur 25 % im Vergleich mit der Diagnose bei einem Spezialisten (Referenz = 100 %) (7). Die häufigsten Differenzialdiagnosen sind andere Schlafstörungen und Polyneuropathie.

Therapeutische Prinzipien

Selten ist es ausreichend, bei symptomatischer Genese die Ursache zu behandeln. Im Einzelfall kann eine Eisensubstitution bei nachgewiesenem Eisenmangel (Serum-Ferritin < 50 ng/l) ausreichend sein; in einem Cochrane-Review werden allerdings widersprüchliche Studienbefunde zur Wirksamkeit einer Eisensubstitution berichtet (8).

Wichtig ist es, auslösende Medikamente in Betracht zu ziehen. Die häufigsten sind in Tab. 1 dargestellt.

Tabelle 1: RLS auslösende Medikamente (1;6)

Antidopaminergika (Metoclopramid, typische und atypische Neuroleptika)
Antidepressiva (Mirtazapin, SSRI, Lithium)
Antiepileptika (Phenytoin, Methosuximid, Zonisamid)
Antihistaminika
Varia: Opioide (!), L-Thyroxin, östrogenhaltige Verbindungen, Flunarizin, Interferon alpha

Bei leichten Formen ist häufig keine medikamentöse Therapie erforderlich; Schätzungen gehen davon aus, dass nur jeder dritte bis zehnte Betroffene einer medikamentösen Behandlung bedarf (1). Als nichtmedikamentöse Maßnahmen kommen z. B. kaltes Duschen und Bürsten der Gliedmaßen in Betracht. Zwei Studien zur Akupunktur bei RLS zeigten in einem Cochrane-Review keine konsistenten Ergebnisse (9). Ein Standby-Präparat zur situationsbezogenen Einnahme (z. B. L-Dopa vor einem Candle light Dinner) sollte angeboten werden. Bei ausgeprägter Symptomatik ist jedoch eine Dauertherapie mit abendlich/nächtlichem Schwerpunkt nötig. Auch in diesen Fällen sollte der Patient über die Möglichkeit einer zusätzlichen Standby-Therapie informiert werden. Es sollte immer die niedrigste wirksame Dosis angestrebt werden.

Alle in der Therapie zugelassenen Präparate sind Dopaminetika, also L-Dopa oder Dopaminagonisten (DA). Die Dosierung liegt im Durchschnitt bei ca. 30 – 40 % der zur Kontrolle motorischer Parkinsonsymptome notwendigen Dosis. Die sonst zum Einsatz kommenden Medikamente sind als Off-Label-Gebrauch zu werten, z. B. Opiate, Gabapentin und Pregabalin. Zu den nicht empfohlenen Medikamenten gehören Amantadin,

* Kann unter International RLS Severity Scale (IRLS) im Internet aufgerufen werden.

Phenytoin und Valproat. In schwierigen Fällen ist auch eine Kombinationstherapie aus Dopaminergika und Nicht-Dopaminergika zu erwägen, z. B. L-Dopa plus Opioid oder DA plus Gabapentin (1;6).

In einer Metaanalyse der American Academy of Sleep Medicine werden lediglich Pramipexol und Ropinirol in die höchste Therapieempfehlungsstufe („Standard“) gehoben; Rotigotin (Neupro®) besitzt keine Zulassung in den USA. Als zweithöchste Empfehlungsstufe („Guideline“) werden L-Dopa (wahrscheinlich geringere Wirkstärke, Augmentationsrisiko im Sinne einer Symptomausweitung), Opioide und Cabergolin eingestuft. Als schwächste Empfehlungsstufe („Option“) werden Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin, Clonidin und Eisen (bei Eisenmangel) gelistet; alle wegen eines niedrigen Evidenzgrades (5).

Die Effektstärke der Behandlung beim RLS wird in den meisten Studien mittels der International Restless Legs Severity Scale (IRLS) gemessen. Hierbei handelt es sich um eine 40-stufige Skale, wobei eine Besserung um 6 Punkte als klinisch relevant angesehen wird.

Wirkstoffe in der Therapie des RLS

Tabelle 2: Pharmakologische Therapie des RLS, Übersicht (1;6)

Medikament	Startdosis und Maximaldosis	Nebenwirkungen
L-Dopa	50 mg 200 (400) mg	Übelkeit, Kopfschmerzen, Augmentation (zeitliche und lokalisatorische Ausdehnung der Beschwerden)
Ropinirol	0,25 mg 4 mg	Übelkeit, Hypotonie, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, nasale Kongestion, Impulskontrollstörung, Augmentation
Pramipexol	0,088 mg 0,54 mg	Übelkeit, Hypotonie, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, nasale Kongestion, Impulskontrollstörung, Augmentation
Rotigotin	1 – 3 mg Pflaster	Übelkeit, Hypotonie, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, nasale Kongestion, Impulskontrollstörung, Augmentation
Gabapentin	300 mg 2700 mg	Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Flüssigkeitsretention
Pregabalin	25 mg 450 mg	Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Kopfschmerz, Flüssigkeitsretention
Tilidin/ Naloxon ret.	50 – 100 mg/ 4 – 8 mg	Obstipation, Müdigkeit, Atemdepression, selten psych. Abhängigkeit, geringere Augmentation?
Clonazepam	0,5 mg 2 mg	Müdigkeit, Schwindel, morgendlicher Medikationsüberhang

Placebo

In einer Metaanalyse wurde die Stärke des Placeboeffektes mit ca. 40 % Verbesserung auf der IRLS berechnet (10).

L-Dopa

L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer (Benserazid, Carbidopa) ist das am längsten in der RLS-Behandlung eingesetzte Präparat. Im Vergleich zu den DA ist es besser verträglich. Zugelassen sind lediglich das nicht retardierte Restex® und Restex retard® für alle Schweregrade des RLS. Bei der Dauertherapie sollte der retardierten Formulierung als abendliche Gabe der Vorzug gegeben werden, ggf. in Kombination mit

der Standardformulierung. In einer Cochrane-Metaanalyse, welche neun Studien einschließt, wird von einem konsistenten Effekt auf RLS-Symptome berichtet. Da eine Augmentation nicht systematisch erfasst wurde, kann aus den Studiendaten dazu keine Aussage getroffen werden (11).

Dopaminagonisten

Derzeit sind drei non-ergoline Dopaminagonisten (DA) zur Behandlung des mittelschweren und schweren RLS in Deutschland zugelassen und zwar als orale Präparate Pramipexol (Sifrol®) und Ropinirol (Adartrel®), als transdermale Formulierung Rotigotin (Neupro®). Typische Nebenwirkungen der DA sind Übelkeit, Hypotonie, Müdigkeit, Augmentation und Impulskontrollstörungen. Ein Cochrane-Review konnte 38 Studien mit DA bei RLS einschließen. Für Carbergolin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin konnte eine Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Eine als relevant eingestufte Besserung um mindestens 6 Punkte auf der IRLS konnte in dieser Metaanalyse nur für Cabergolin (-11,5), Rotigotin (-7,0), Pergolid und Lisurid gezeigt werden; Pramipexol (-5,2) und Ropinirol (-4,2) zeigten eine zwar signifikante, jedoch klinisch nicht als relevant eingestufte Besserung gegenüber Placebo. Für alle untersuchten Parameter zusammengenommen (IRLS, PLM-Unterdrückung, Schlafqualität, Lebensqualität) wird jedoch allen genannten Präparaten eine signifikante Wirksamkeit bescheinigt. Für eine Aussage bezüglich des Auftretens einer Augmentation sehen die Cochrane-Autoren keine ausreichende Datenbasis (4).

Abkürzungen

ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
 DA: Dopaminagonist(en)
 IRLS: International Restless Legs Syndrome Severity Scale (max. 40 Punkte)
 NNT: Number needed to treat
 PLMD: Periodic Limb Movement Disorder
 RLS: Restless-Legs-Syndrom

In einer 2013 veröffentlichten Metaanalyse von 29 Studien zur RLS-Therapie, wird den zugelassenen DA eine Wirksamkeit auf hohem Evidenzniveau bescheinigt, die Number Needed to Treat für eine 50-prozentige IRLS-Besserung wird für Pramipexol mit 5,9 und für Rotigotin mit 3,8 angegeben. Zu Ropinirol finden sich keine Angaben. Die absolute Besserung auf der IRLS ist mit 4,6 Punkten im Median gering (Pramipexol -4,8, Ropinirol -3,5, Rotigotin -6,1) (3).

Die ergolinen DA Cabergolin, Pergolid und Lisurid sind nur off-label einsetzbar. Wegen ihres Potenzials, fibrotische Veränderungen, insbesondere an den Herzklappen zu verursachen, sollten diese beim RLS (wie auch beim Parkinsonsyndrom) nur ausnahmsweise zur Anwendung kommen. In einer Übersichtsarbeit der American Academy of Sleep Medicine wird von Pergolid mit hoher Evidenz abgeraten. Carbergolin wird in Ausnahmefällen aufgrund der höheren Wirkstärke (im Vergleich zu L-Dopa und anderen DA) empfohlen (5).

Opioide (off-label)

Es gibt keine größeren Studien zur Opioidtherapie beim RLS. Klinische Erfahrungen zeigen eine Wirksamkeit sowohl von schwachen Opioiden (Tilidin/Naloxon; Tramadol) als auch für die stark wirksamen: Morphin und Oxycodon 2,5 – 20 mg; Buprenorphin 5 – 20 µg/h oder Fentanylpflaster 12,5 – 25 µg/h (1;3;5).

Gabapentin (off-label)

In einer kleinen Studie wurde eine Wirksamkeit bei milder bis mittlerer RLS-Ausprägung nachgewiesen (12). In einer Metaanalyse wird eine positive aber schwache Evidenz für Gabapentin bei RLS ermittelt (5).

Pregabalin (Off-label)

Für zwei Studien wurde für eine 50-prozentige IRLS-Reduktion eine NNT von 3,4 berechnet; die absolute IRLS-Besserung blieb mit 4,9 Punkten unter der als klinisch relevant angesehenen Schwelle von 6 Punkten (3).

Sedative Hypnotika

Schlafanstoßende Medikamente haben keine Wirkung auf RLS- oder PLMS-Symptome, führen jedoch zu einer verbesserten Schlafqualität (Zolpidem, Zopiclon, Clonazepam) (1;6).

Spezielle therapeutische Probleme

Schmerzhafte RLS

Bei schmerzhaften RLS-Beschwerden, insbesondere bei Polyneuropathie, ist aus theoretischen Überlegungen heraus ein Versuch mit Opioiden, Gabapentin oder Pregabalin zu erwägen, bei allerdings unzureichender Evidenz (6).

RLS am Tage

Bei auch tagsüber therapiewürdigen RLS-Beschwerden kommt das Rotigotinpflaster wegen der günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften in Betracht; die retardierten Ropinirol- und Pramipexolformulierungen sind bei RLS nicht zugelassen (1;6).

Therapiekomplicationen

Augmentation

Im Rahmen der Therapie kann eine sogenannte Augmentation auftreten. Hierbei handelt es sich um eine zirkadiane Vorverschiebung des Symptombeginns z. B. ab 16:00 statt ab 19:00 Uhr, eine Zunahme der Symptomintensität mit Notwendigkeit einer Dosiserhöhung oder eine Ausbreitung auf andere Körperteile, z. B. die Arme (13). Kürzer wirksame Präparate werden mit einem häufigeren Auftreten in Verbindung gebracht.

Eine Studie zur Augmentationshäufigkeit von DA und L-Dopa wurde mit dem extrem lang wirksamen Carbergolin durchgeführt (HWZ 65 h). Nach 30 Wochen berichteten 7 % unter Carbergolin und 18 % unter L-Dopa von Augmentationssymptomen (14). Es ist jedoch denkbar, dass die Augmentation ein Ausdruck des natürlichen Krankheitsverlaufs ist und dieser durch länger wirksame Präparate kupiert wird.

Therapie der Augmentation

Ohne dass es Studiendaten hierfür gäbe, wird über positive Erfahrungen für folgende Strategien berichtet:

- Bei Auftreten einer Augmentation unter L-Dopa-Monotherapie sollte auf einen Dopaminagonisten übergegangen werden (2;6).
- Bei Auftreten unter einem Dopaminagonisten sollte auf einen länger wirksamen Dopaminagonisten übergegangen werden (2;6).
- Bei Auftreten unter einem länger wirksamen Dopaminagonisten sollte auf ein nicht-dopaminerges Medikament (z. B. Opioid) übergegangen werden (2;6).

Impulskontrollstörungen

Diese Komplikation dopaminerger Therapie wurde zunächst bei Parkinsonpatienten beobachtet. Nun häufen sich die Berichte auch bei RLS-Patienten, obwohl diese meist niedriger dosiert behandelt werden. In einer deutschen Kohortenstudie wurde bei 7,1 % der RLS-Patienten eine Impulskontrollstörung diagnostiziert. In absteigender Reihenfolge wurden Heißhungerattacken, Kaufsucht, pathologisches Glücksspiel und Hypersexualität nachgewiesen. Als Risikofaktoren für das Auftreten der Störungen konnten eine höhere Dosis von DA, ein jüngeres Erkrankungsalter, anamnestisch Experimentieren mit Drogen, weibliches Geschlecht und eine positive Familienanamnese für pathologisches Glücksspiel identifiziert werden. Wichtig erscheint es demnach, Risikofaktoren zu erfragen und über diese mögliche Nebenwirkung vorab aufzuklären (15). Bei Parkinsonpatienten wurden erhebliche psychosoziale Folgeschäden wie Verschuldung und Beziehungsabbrüche berichtet!

Therapieüberwachung

Die Patienten sollten alle sechs bis zwölf Monate einbestellt werden, um den Therapieerfolg beurteilen zu können und Nebenwirkungen zu erfragen (1).

Interessenkonflikte

S. Pornschlegel:
Erhielt von 2009 bis 2011 Vortragshonorare von GlaxoSmithKline für nicht-produktbezogene Vorträge.

T. Lempert:
Erhielt 2011 Vortragshonorare von Interacoustics und Sun Pharmaceuticals (Indien) für nicht-produktbezogene Vorträge. Die Honorare leitete er an Mezis e.V. weiter (Initiative unbestechlicher Ärzte)

Beide Autoren unterstützen NeurologyFirst, eine pharmakritische Initiative deutscher Neurologen (www.neurologyfirst.de).

Fazit

Das RLS ist eine häufige Erkrankung mit im Einzelfall erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der Betroffenen. Es handelt sich um eine mittels vier Fragen einfach diagnostizierbare Erkrankung. Die Diagnose kann so gut wie immer ohne Zusatzdiagnostik gestellt werden. Als therapiebedürftig werden etwa 10 – 30 % der Betroffenen eingeschätzt. Therapeutisch stehen als zugelassene Präparate L-Dopa und drei Dopaminagonisten zur Verfügung. Die Wirksam-

keit der Präparate ist als moderat einzuschätzen. Sollte mit diesen Medikamenten keine dauerhafte Symptomkontrolle möglich sein, ist der Einsatz anderer nicht-dopaminerger Medikamente zu erwägen. Wichtig ist das Wissen um die Therapiekomplicationen Augmentation (Ausweitung der Symptomatik auf die Arme und Vorverlegung der Beschwerden auf die zweite Tageshälfte) und Impulskontrollstörung (z. B. Heißhungerattacken und Kaufsucht).

Literatur

Das 15 Stellen umfassende Literaturverzeichnis kann vom Autor angefordert werden.

Dr. med. Sebastian Pornschlegel,
Berlin
Sebastian.Pornschlegel@schlosspark-klinik.de

Prof. Dr. med. Thomas Lempert,
Berlin

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Tedizolid-Phosphat im Vergleich zu Linezolid bei der Behandlung akuter bakterieller Infektionen der Haut

Adam, D.

Linezolid, ein Antibiotikum aus der Gruppe der Oxazolidinone (Handelsname: Zyvox®) ist seit längerer Zeit eingeführt und steht sowohl in oraler als auch in parenteral anwendbarer Form zur Verfügung. Das antibakterielle Wirkungsspektrum ist auf den grampositiven Bereich einschließlich MRSA beschränkt. Bislang ist Linezolid das einzige oral (und parenteral) verfügbare zugelassene Antibiotikum zur Behandlung von bakteriellen Haut- und Hautweichteil-Infektionen, insbesondere von solchen, die durch MRSA verursacht sind. *Tedizolid* ist ein neues in Entwicklung befindliches Oxazolidinon der sogenannten 2. Generation, ebenfalls geeignet zur Behandlung akuter bakterieller Haut- und Weichteilinfektionen, wie z. B. Zellulitis, Erysipel, kutane Abszesse, Wundinfektionen etc., insbesondere bei Beteiligung von MRSA. Der wesentliche Unterschied zu Linezolid bei identischem antimikrobiellem Wirkungsspektrum ist das pharmakokinetische Verhalten. Tedizolid kann wesentlich niedriger dosiert werden als Linezolid, d. h. 1-mal täglich mit 200 mg bei längerer Halbwertszeit, gegenüber 2x tgl. 600 mg Linezolid.

In einer randomisierten Doppelblindstudie (1) wurde eine 6-tägige orale Tedizolidbehandlung (200 mg oral 1x tgl.) mit einer 10-tägigen Linezolid-Therapie (2 x tgl. 600 mg p.o.) bei akuten, bakteriellen Hautinfektionen auf Nichtunterlegenheit geprüft. Einbezogen waren 667 erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) in 81 Zentren in USA, Lateinamerika und Europa. In beiden Gruppen waren die Heilungsraten mit 79 % gleich groß. Tedizolid war in der angebotenen Dosierung von 200 mg 1 x tgl, für 6 Tage einer 10-tägigen Behandlung mit Linezolid 2 x tgl. 600 mg für 10 Tage nicht unterlegen. Die Verträglichkeit war insgesamt gut. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren in der Tedizolidgruppe geringer als in der Linezolidgruppe.

Zulassungsstatus

Das Präparat befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Prüfung und harret der Zulassung. Eine parenterale Form von Tedizolid ist ebenfalls in klinischer Entwicklung. Es ist geplant, die Zulassung für weitere schwere bakterielle Infektionen, verursacht durch grampositive Mikroorganismen und MRSA wie z. B. Sepsis u. a. zu erreichen. Die Entwicklung und Vermarktung neuer Antibiotika ist unseres Erachtens angesichts der weltweiten Resistenzzunahme dringend erforderlich, und wir freuen uns, dass hier ein „Wiedereinstieg“ in Aussicht steht.

Fazit

Eine kürzere Behandlungsdauer erhöht die Adherence (Compliance) des Patienten, lässt eventuell weniger Nebenwirkungen erwarten und könnte sogar kostensparend sein. Es ist erfreulich, dass nach längerem

Stillstand in der Entwicklung von Antibiotika wieder Bewegung zu erkennen ist, wenn auch der Schritt von Linezolid zu Tedizolid nur ein bescheidener ist.

Literatur

- 1 Prokocimer P, De AC, Fang E et al.: Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. JAMA 2013; 309: 559-569.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Dieter Adam,
München
Dieter.Adam@med.uni-muenchen.de

Neue Arzneimittel

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen.

Ziel ist es, den Vertragsärzten eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei Markteinführung zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

Dargestellt werden in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels ist der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA.

Erivedge® (Vismodegib) ▼*

Indikation

Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) sowie lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei dem andere Therapieoptionen (Operation, Strahlentherapie) nicht geeignet sind.

Bewertung

Erivedge® (Vismodegib) wurde basierend auf einer einarmigen Phase-II-Studie (SHH4476g) vorläufig zugelassen. Die vorläufige Zulassung ist an weitere Effektivitätsdaten gekoppelt.

* Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Vismodegib zeigt Aktivität gegen Basalzellkarzinome, wobei die Ansprechraten unter 50 % bleiben. Beim mBCC wurde in keinem Fall ein vollständiges Ansprechen erzielt. Die Therapieabbruchrate lag bei beiden Tumoren bei > 70 %. Durch insuffiziente Fallzahlen (33 mBCC und 71 laBCC) und das Fehlen einer randomisierten Studie mit geeigneter Vergleichsgruppe ist es jedoch schwierig, die Wirksamkeit zu bewerten und einen Vorteil der Substanz gegenüber anderen Therapieoptionen festzustellen; eine sehr hohe Rate an UAW vermindert zusätzlich das Nutzen-Risiko-Verhältnis. Dies wird auch durch die vorläufige Zulassung unterstrichen. Problematisch ist auch die Wichtung der Endpunkte in der Zulassungsstudie, da die objektive Ansprechrate (ORR) kein patientenrelevanter Endpunkt ist und wichtige Daten für eine Last-line-Therapie, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität und spezifische von Patienten gemeldete Ergebnisse (patient reported outcomes, PRO), fehlen. Für eine abschließende Beurteilung des Nutzens von Vismodegib fehlen wichtige Daten.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Erivedge® (Vismodegib)“ auf der Website der AkdÄ: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201314-Erivedge.pdf>.

Xtandi® (Enzalutamid) ▼ *

Indikation

Xtandi® wird zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei Progression während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel angewendet.

Bewertung

Xtandi® (Enzalutamid) wurde aufgrund der positiven Zwischenergebnisse einer placebokontrollierten Phase-III-Studie (AFFIRM-Studie) zugelassen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) mit 18,4 Monaten (Median) im Verum-Arm vs. 13,6 Monaten im Placebo-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,631; $p < 0,0001$). Die Ansprechrate in der Lebensqualitätsanalyse betrug im Verum-Arm 43,2 %, im Placebo-Arm 18,3 % ($p < 0,0001$). Nach den Ergebnissen der Zwischenanalyse dieser Studie kann Enzalutamid als weitere relevante Therapieoption für Patienten mit mCRPC bei Progression während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel angesehen werden. Zu beachten ist das hohe Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Xtandi® (Enzalutamid)“ auf der Website der AkdÄ: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201315-Xtandi.pdf>.

* Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Risiko des plötzlichen Herztodes unter Stimulanzientherapie bei ADHS vermutlich nicht erhöht

Das Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) wird bei Kindern und Jugendlichen, aber auch bei Erwachsenen mit Stimulanzien, z. B. Methylphenidat (Ritalin® u. a.), behandelt. Die Frage, ob dadurch nicht nur vorübergehende, sondern auch lebensgefährliche Herzkreislaufstörungen, insbesondere ein plötzlicher Herztod, ausgelöst werden können, wird seit restriktiv-regulatorischen Entscheidungen der FDA aus dem Jahre 2006 kontrovers diskutiert. Aufgrund von de facto wenigen Spontanberichten wurde ein erhöhtes Risiko eines plötzlichen Herztodes angenommen (1). Eine große Studie aus den USA (2) scheint jetzt zunächst einmal Entwarnung zu geben.

Müller-Oerlinghausen, B.

Das ADHS kommt bei knapp 4 % aller deutschen Kinder und Jugendlichen vor, und zwar bei Jungen viermal häufiger als bei Mädchen. Diese Zahlen verdoppeln sich, wenn die Störung auf der Basis von DSM-4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manual Nr. 4) statt ICD-10 diagnostiziert wird. Bei fast der Hälfte der Betroffenen dauern die Symptome – Konzentrationsstörungen, Nicht-Stillsitzen-Können etc. – auch im Erwachsenenalter noch an (2). Bei niedrigem Sozialstatus wird die Diagnose häufiger gestellt.

Das am häufigsten verordnete Medikament ist das Stimulans Methylphenidat (MP). Seine Verordnungen innerhalb der GKV sind laut „Arzneiverordnungsreport“ von 1997 bis 2010 um das ca. 15-Fache angestiegen. Die Bestimmungen, die seine Verordnung regeln, sind inzwischen verschärft worden, um einer unkontrollierten Verschreibungspraxis vorzubeugen (3). Dies geschah, um einerseits deutlich zu machen, dass eine Medikation dieses Syndroms nur innerhalb eines Gesamttherapieplans geschehen darf, in dem nicht-medikamentöse psychosoziale Methoden an erster Stelle stehen sollten. Jedoch haben auch Befürchtungen wegen einer persistierenden Wachstumshemmung (vgl. Arzneiverordnung in der Praxis 2012; 39 (6): 138-139) sowie Spontanberichte zu schweren Herzkreislauf-Nebenwirkungen wie z. B. plötzlicher Herztod die verantwortlichen Behörden im In- und Ausland alarmiert (1) und in den USA zu Bemühungen geführt, das dortige, extrem hohe Verordnungsvolumen durch Verschärfung der Warnhinweise zu senken. Der Beipackzettel zu Ritalin® vermerkt, dass es unter diesem Medikament zu Blutdruck-erhöhung oder einem beschleunigten Herzschlag kommen kann. Dies wird durch viele Studien und klinische Beobachtungen belegt. Indessen basieren die hierzu vorliegenden Erkenntnisse fast ausschließlich auf Studien, die nicht prospektiv im Hinblick auf dieses Risiko hin konzipiert waren (4). Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass MP zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Erhöhung von Blutdruck (+ 3,3 – 8 mmHG systolisch; + 1,5 – 14 mmHg diastolisch) und zu einer um 3 – 10 Schläge/Min. erhöhten Herzfrequenz führt. Eine Reihe von Studien findet freilich über einen Zeitraum von vier Wochen und länger keine statistisch signifikanten Veränderungen (als Übersicht vgl. (4)).

Diese Ergebnisse beziehen sich auf primär herzgesunde Kinder/Jugendliche. Valide Daten über die kardiovaskulären Effekte von MP bei Patienten mit z. B. kongenitalen Herzfehlern oder Bluthochdruck liegen praktisch nicht vor. Unsicherheit herrscht nach wie vor darüber, ob das Risiko schwerer lebensgefährlicher Herzkreislaufwirkungen durch MP und andere Stimulanzien, z. B. Atomoxetin (Strattera®) erhöht wird. Dazu sind nun in den vergangenen Jahren große Kohortenstudien durchgeführt worden. Deren Ergebnisse sind deshalb von besonderem Interesse, weil inzwischen auch Erwachsene mit ADHS eine Stimulanzientherapie erhalten können.

Für eine Studie an Erwachsenen wurden Daten von knapp 44.000 nordamerikanischen Patienten mit ADHS und einer MP-Medikation von wenigstens einem halben Jahr Dauer einer etwa 4-mal so großen Kontrollgruppe ohne Stimulanzien gegenübergestellt (5). Dabei ergab sich zwar in der Stimulanzien-Gruppe eine 1,8-fach höhere Rate an schweren Herzfunktionsstörungen und 2 Herztodesfälle unter Medikation versus 1 Todesfall bei Nichtbehandlung auf 1000 Personenjahre. Aber merkwürdigerweise zeigte sich diese leichte Risikoerhöhung speziell bei den Patienten mit niedriger MP-Dosis. Die Autoren nehmen deshalb an, dass es sich hier um Patienten mit vorbestehenden Herzkreislauftrisiken handelte, die deswegen schon eine niedrigere Dosis verordnet bekommen hatten.

Dieselbe Autorengruppe hatte schon ein Jahr davor die Ergebnisse einer Studie an Kindern und Jugendlichen, die MP oder andere Stimulanzien erhalten hatten, im Vergleich zu einer Vergleichsgruppe ohne solche Medikation veröffentlicht (6). Hier wurde insgesamt nur eine sehr geringe Rate an schweren Herzkreislaufreaktionen beobachtet, gleichgültig, ob die Kinder MP erhalten hatten oder nicht. Die sehr niedrige absolute Zahl von „Ereignissen“ erschwert natürlich eine valide Bewertung dieses Ergebnisses.

Wichtig ist ferner eine große retrospektive Beobachtungsstudie über Krankenakten von 1.580.000 Kindern und jungen Erwachsenen aus den Jahren 1986 bis 2002 (2 – 24 Jahre alt, Beobachtungszeit im Mittel ca. 2 Jahre). Eingeschlossen waren auch Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen). Es traten insgesamt nur 81 schwere Herzkreislaufereignisse auf, jedoch ergab sich kein Zusammenhang mit der Einnahme von Stimulanzien. Da die Zahl der Ereignisse auch hier relativ sehr klein war, konnte eine mögliche Erhöhung des Risikos um bis das Doppelte statistisch nicht ausgeschlossen werden (7). Die gleiche Autorengruppe in den USA führte von 1986 bis 2005 noch eine Fall-Kontrollstudie mit staatlicher Unterstützung durch. Ca. 150.000 Patienten im Alter von 25 bis 64 Jahren, die alle MP oder andere Stimulanzien erhalten hatten, wurden mit einer doppelt so großen Gruppe von ADHS-Patienten ohne entsprechende Medikation verglichen (8). Im Beobachtungszeitraum ereigneten sich 1.357 Herzinfarkte, 575 Schlaganfälle und 296 Herztodesfälle. Bezüglich dieser Risiken unterschieden sich aber Stimulanzien-Behandelte und Kontrollgruppe nicht. Das galt auch für eine Untergruppe von Patienten mit vorbestehenden Herzkreislaufkrankungen. Eine Schwäche dieser ansonsten methodisch hochstehenden Studie ist vielleicht, dass nicht ganz so schwerwiegende Ereignisse wie Herzrhythmusstörungen oder Atemnot nicht erfasst wurden.

Auch wenn epidemiologische Studien immer mit Unsicherheiten der Interpretation behaftet sind, so bestätigen diese aktuellen Ergebnisse doch nicht den initialen Verdacht

der US Zulassungsbehörde (1). Bemerkenswert erscheint, dass selbst bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern kein erhöhtes statistisches Risiko beobachtet wurde.

Insofern vermitteln diese neueren Studien erst einmal eine gewisse Beruhigung, wie sie auch in einer aktuellen Literaturübersicht zum Ausdruck gebracht wird (9). Jedoch sind weitere Studien zur Bekräftigung oder Widerlegung notwendig. Es bleibt in jedem Fall bei den geltenden ärztlichen und behördlichen Grundsätzen einer Stimulanzientherapie, sei es mit MP oder mit Atomoxetin: Sie sollte nur begonnen werden, wenn die Diagnose durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen gesichert ist und nur im Rahmen eines gesamttherapeutischen Konzepts. Die vorgeschriebenen Höchstdosen sollten auf keinen Fall überschritten werden, und es ist zu festgelegten Zeiten, z. B. jährlich, jeweils ein Versuch zu machen, die Medikation wieder abzusetzen. Bei Kindern mit vorbestehenden Herzkreislaufstörungen sollte eine geplante Stimulanzienmedikation mit einem Kardiologen vorab diskutiert werden. Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen empfiehlt sich zu Therapiebeginn ein kardiologisches Konsil.

Fazit

Im Jahre 2006 tauchte der Verdacht auf, dass eine Stimulanzientherapie mit Methylphenidat (Ritalin® u. a.) zu einem erheblich erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes führen könnte. Größere neuere Studien bestätigen kein solches kardiovaskuläres Risiko. Da jedoch eine Methylphenidatgabe andere problematische Nebenwirkungen hat, sind stets strenge Maßstäbe an die Indikationsstellung anzulegen. Die Therapie sollte nur begonnen werden, wenn die Diagnose

durch einen entsprechend ausgewiesenen ärztlichen Spezialisten gesichert ist und nur im Rahmen eines gesamttherapeutischen Konzepts. Die vorgeschriebenen Höchstdosen sollten auf keinen Fall überschritten werden, und es ist zu festgelegten Zeiten, z. B. jährlich, jeweils ein Versuch zu machen, die Medikation wieder abzusetzen. Bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung sollte vor Medikationsbeginn ein kardiologisches Konsil eingeholt werden.

Literatur

- 1 Nissen SE: ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006; 354: 1445-1448.
- 2 de Zwaan M, Gruss B, Muller A et al.: The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262: 79-86.
- 3 Gemeinsamer Bundesausschuss: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 44 Stimulantien. Vom 16. September 2010. *BAnz* 2010; Nr. 181: 3975.
- 4 Stiefel G, Besag FM: Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf* 2010; 33: 821-842.
- 5 Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE et al.: Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 178-185.
- 6 Schelleman H, Bilker WB, Strom BL et al.: Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011; 127: 1102-1110.
- 7 Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al.: ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1896-1904.
- 8 Habel LA, Cooper WO, Sox CM et al.: ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011; 306: 2673-2683.
- 9 Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martinez MI: Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2013; 27: 15-30.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen,
Berlin
bruno.mueller-oerlinghausen@web.de

Zitate

Gezielte gegen universelle Dekontamination zur Vermeidung von Infektionen auf Intensivstationen

Sowohl die gezielte, als auch die universelle Dekontamination von Patienten auf Intensivstationen zur Vermeidung pflegebedingter Infektionen vornehmlich solcher durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) sind weltweit übliche Maßnahmen.

In einer cluster-randomisierten Multizenterstudie (1) wurden 43 Krankenhäuser einschließlich 74 Intensivstationen mit insgesamt 74.256 erwachsenen Patienten einbezogen und in drei Gruppen eingeteilt. Die Studie suchte nach der am meisten effektiven und zugleich praktikablen Lösung, um Infektionen auf Intensivstationen zu vermeiden.

Gruppe 1: Es wurde nach MRSA gesucht und der Patient im positiven Fall isoliert. Dies wurde als vertikales Vorgehen bezeichnet.

Gruppe 2: Hier wurde die Strategie der Isolation und der gezielten Dekontamination mit aktivem Bakteriennachweis und intranasaler Mupirocin-Salben-Applikation sowie ein sogenanntes Chlorhexidin-Bad (Auflegen Chlorhexidin-getränkter Tücher 1 x täglich) für 5 Tage vorgenommen. Dies wurde als gemischter vertikaler und horizontaler Ansatz bezeichnet.

Gruppe 3: Alle Patienten erhielten Mupirocin intranasal für 5 Tage und täglich das genannte Chlorhexidin-Bad während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation ohne Anwendung von Screening mit vorherigem Keimnachweis, d. h. eine rein horizontale, grundsätzliche Vorgehensweise.

Die Analyse zeigte, dass die universelle Dekontamination in der Gruppe 3 zu einer signifikant größeren Reduktion der Gefährdung durch MRSA-positive klinische Kulturen im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 führte. Darüber hinaus zeigte die universelle Dekontamination (Gruppe 3) auch eine signifikant größere Reduktion jeglicher anderer bakterieller Infektionen im Vergleich zu Gruppe 1 und 2. Somit war die universelle Dekontamination der Intensivpatienten bei Weitem die effektivste Strategie, da sie in der Lage war, positive MRSA-Nachweise signifikant und zwar um 37 % zu reduzieren. Positive Blutkulturen, verursacht durch alle übrigen möglichen Mikroorganismen, konnten sogar um 44 % gegenüber den Befunden bei den beiden anderen Maßnahmen reduziert werden. Dieser Effekt wurde unter völlig normalen klinischen Bedingungen in einer großen Zahl von US-Krankenhäusern beobachtet. Eingeschlossen waren auch solche Krankenhäuser, die gerade die nationalen evidenzbasierten Empfehlungen zur Prävention klinikerwerbener MRSA-Infektionen eingeführt hatten. Insgesamt müssen aber 181 Patienten dekontaminiert werden, um eine positive MRSA-Blutkultur zu vermeiden. 54 Patienten müssen dekontaminiert werden, um jedwede bakterielle Blutstrominfektion zu vermeiden. Die universelle Dekontamination ist somit allen anderen Verfahren bzw. Maßnahmen deutlich überlegen. Ein Grund dafür mag sein, dass Chlorhexidin die Besiedelung der Haut durch unterschiedliche pathogene Mikroorganismen bei Intensivpatienten zu reduzieren ver-

Adam, D.

mag, wodurch die Patienten in ihrer besonders vulnerablen Phase auf der Intensivstation besser vor einer Infektion durch die eigene Flora geschützt sind. Auch wird dadurch die Übertragung von Patient zu Patient verringert. Ein weiterer potenzieller Vorteil der universellen Dekontamination ist die Vermeidung von weiteren MSRA-Kontrollabstrichen und damit weniger Pflegepersonal-Patienten-Kontakten.

Allerdings sind bei weit ausgedehntem Einsatz von Mupirocin auch früher oder später Resistenzen zu erwarten, so dass geprüft werden sollte, ob nicht alleine die Benutzung von Chlorhexidin ausreichend ist, um die gewünschten positiven Effekte zu erreichen.

Fazit

Diese Studie könnte aufgrund der großen untersuchten Patientenzahl von fast 75.000 und der ebenfalls großen Anzahl an beteiligten Intensivstationen (74) zu einem gewissen Umdenken in der Infektionsprophylaxe auf Intensivstationen beitragen. Dies insbesondere, weil die universelle, d. h. grundsätzliche Dekontamination von

Intensivpatienten mit Chlorhexidin ohne jegliches vorheriges bakterielles Screening und damit zielgerichtete Dekontamination zu einer überraschend deutlichen Reduktion bakterieller Blutstrominfektionen führt. Die zielgerichtete teure Dekontamination war demgegenüber wirkungslos und sollte daher verlassen werden.

Literatur

- Huang SS, Septimus E, Kleinman K et al.: Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. N Engl J Med 2013; 368: 2255-2265.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Dieter Adam,
München
Dieter.Adam@med.uni-muenchen.de

Die Wirkung eines Somatostatin-Analogons auf den Verlauf der Polyzystischen Nierendegeneration

Die Polyzystische Nierendegeneration ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung. Bei ihr treten im Laufe des Lebens immer mehr Zysten in den Nieren auf und es geht immer mehr Nierengewebe zugrunde. Bisher galt diese Erkrankung als im Kern des Geschehens unbehandelbar, wenn auch der Verlauf durch eine symptomatische Therapie, insbesondere eine sorgfältige Einstellung des Blutdrucks, zu verlangsamen ist. Ein erster Versuch, das Wachstum der Zysten und den Verlust an Nierengewebe medikamentös zu verlangsamen, hatten wir beschrieben (1). In dieser Studie wurde der Vasopressin-1-Antagonist Tolvaptan (Samsca®) verwandt. Tatsächlich ließ sich für einen Teil der Patienten eine Verlangsamung zeigen, doch traten gravierende UAW auf, und die Kosten der Behandlung sprengten alle Grenzen.

Insofern interessiert ein neuer Versuch, diese Erkrankung medikamentös anzugehen (2). Die italienische Arbeitsgruppe ging von folgender Überlegung aus: Mit dem langwirksamen Somatostatin-Analogon (Octreoid-long-acting-release) lässt sich das CAMP (Cyclo-

Höfler, D.

Adenosinmonophosphat) hemmen. Dieses befindet sich u. a. in Nierenzellen. Durch die Hemmung des CAMP lässt sich deren Flüssigkeitsproduktion vermindern.

In der Studie wurden 79 Patienten mit einer GFR über 40 ml/min randomisiert. Davon kamen 40 Patienten in die Verumgruppe und 39 Patienten in die Placebogruppe. Die Ausgangsdaten beider Gruppen waren nicht in allen Punkten ganz gleich: In der Verumgruppe lag das TKV (Total Kidney Volume) höher als das in der Placebogruppe. Die Patienten erhielten alle 28 Tage eine i.m. Injektion entweder mit Octreoid-long-acting-release oder Kochsalzlösung. Zu Beginn der Studie und jeweils nach einem, zwei und drei Jahren wurden mittels MRT (Magnetresonanztomografie) folgende Daten erhoben: (a) das TKV, (b) das TCV (totales Zystenvolumen), (c) das NCV (Nicht-Zysten-Nieren-Volumen). Weiterhin wurde die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) mit einer aufwändigen Methode, der Iohexol-Plasma-Clearance, gemessen (also nicht nur nach dem Kreatinin und weiteren Parametern geschätzt, wie heute allgemein üblich). Als den primären Endpunkt sehen die Autoren die Veränderung des TKV, als sekundäre Endpunkte die Veränderungen des TCV, des NCV und der GFR.

Die Parameter TKV und TCV veränderten sich bei der Placebogruppe statistisch signifikant stärker zum Schlechteren, so dass also das Verum gemessen an diesen Endpunkten als wirksam bezeichnet werden kann.

Keine Differenz trat beim NCV auf. Es kann also nicht behauptet werden, dass, zumindest gemessen an diesem Parameter, mehr Nierengewebe in der Verumgruppe als in der Placebogruppe erhalten wurde.

Dem entspricht auch das Verhalten der GFR: Auch hier ergab sich kein Vorteil in der Verumgruppe. Allerdings muss man diesen – aus der Sicht des Referenten wichtigsten – Parameter differenziert betrachten: Während im ersten Jahr der Beobachtung die GFR in beiden Gruppen gleich schnell fiel, war ihr Absinken in den folgenden Jahren in der Verumgruppe geringer.

Bezüglich der UAW bestand zwischen beiden Gruppen kein eindeutiger Unterschied. Da in der Verumgruppe zwei Fälle von Cholezystitis und zwei Fälle von Cholelithiasis auftraten, wird hier zur Aufmerksamkeit geraten. Als Grenzen der Aussagekraft ihrer Studie nennen die Autoren die geringe Fallzahl und die kurze Beobachtungsdauer, was typisch für eine unabhängige Studie sei – mit anderen Worten, sie hätten sich mehr Geld für diese Studie gewünscht. Der Referent hat noch eine Anmerkung zu dieser von den Methoden her sicher exzellenten Studie: Leider wird nicht der Frage nachgegangen, ob es vielleicht bei diesem oder jenem Patienten, der auffallend gut oder schlecht ansprach, besondere Verhältnisse vorlagen. Mit anderen Worten: Gibt es irgendwelche Hinweise darauf, dass man diesem Patienten mit dem Mittel gut helfen kann, während man es bei dem anderen erst gar nicht zu versuchen braucht? Wahrscheinlich war die Fallzahl für eine solche Aussage zu gering.

Abkürzungen

CAMP:	Cyclo-Adenosinmonophosphat
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
NCV:	Nicht-Zysten-Nierenvolumen
TCV:	Totales Zystenvolumen
TKV:	Totales Nieren-Volumen
UAW:	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Fazit

Mit dem Somatostatin-Analagon Octreoid-long-acting-release, alle 28 Tage i.m. gespritzt, lässt sich das Wachstum von Zystennieren verlangsamen. Ob es so langfristig auch gelingt, den Verlust an Nierenparenchym (also einen Abfall der GFR) aufzuhalten, muss

nach der Studie offen bleiben. Weil hier der Ansatz gemacht wird, eine bisher als unheilbar angesehene Krankheit zu beeinflussen, erschien uns die Wiedergabe diese Studie sinnvoll. Vielleicht ist sie der erste Schritt zu einer sinnvollen Therapie.

Literatur

- 1 Höffler D: Tolvaptan (Samsca®) zur Behandlung der polyzystischen Nierendegeneration. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 70-71.
- 2 Caroli A, Perico N, Perna A et al.: Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; 382: 1485-1495.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. D. Höffler,
Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

Was uns sonst noch auffiel

Cranberry-Produkte bei der Prophylaxe von Harnwegsinfekten – Wirksamkeitsnachweis steht aus

Der Großfrüchtigen Moosbeere (*Vaccinium macrocarpon*) wird seit Langem vorbeugende Wirkung bei der Harnwegsinfektion zugeschrieben. Die verschiedensten Präparate mit dieser Frucht werden im Internet reichlich angeboten. Die Beere enthält Proanthocyanidine, die möglicherweise die Anheftung von *E. coli* an das Uroepithel behindern. Jedenfalls liegen hierzu In-vitro-Befunde an isolierten Uroepithelien vor (1).

Es erschien jetzt eine Zusammenstellung über das derzeitige Wissen hierzu (2). Sie stützt sich auf 13 placebokontrollierte Studien mit insgesamt 2.380 Patienten. Untersucht wurden sehr unterschiedliche Patientengruppen, so Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten, Kinder, Senioren, Patienten mit neuropathischer Blase und Schwangere. Verwendet wurden Kapseln, Tabletten und Saft. Während 11 Studien zu negativem Ergebnis kamen, zeigten zwei kleine Studien einen Erfolg.

Die Kapseln und Tabletten wurden gut vertragen, doch wurde offenbar der Saft vielen Patienten auf die Dauer unangenehm.

Als Begrenzung ihrer Aussage sehen die Autoren an, dass (a) die Therapietreue der Teilnehmer wohl oft mangelhaft, (b) die Dosis möglicherweise zu niedrig und (c) die statistische Aussagekraft (power) der Arbeiten zu gering war.

Höffler, D.

Fazit

Es wäre schön, insbesondere für die der modernen „Chemie“ so abgeneigten Patienten, könnte man mit „rein pflanzlicher“ Gabe die so lästigen und häufigen

Harnwegsinfektionen verhindern. Leider beweist die Studienlage keine Wirkung der Großfrüchtigen Moosbeere (Cranberry).

Literatur

- 1 Howell AB, Foxman B: Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. JAMA 2002; 287: 3082-3083.
- 2 Jepson R, Craig J, Williams G: Cranberry products and prevention of urinary tract infections. JAMA 2013; 310: 1395-1396.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. D. Höffler,
Darmstadt
dhoeffler@t-online.de

In eigener Sache

Leserbrief zum Beitrag *„Rein pflanzlich“ – und doch gefährlich: die Aristolochia-Säure aus der Osterluzey; AVP 40, Ausgabe 6, November 2013, Seite 156*

Ich möchte darauf hinweisen, dass Aristolochiasäure(AS)-haltige Arzneimittel durch das Institut für Arzneimittel des damaligen BGA im Jahre 1981 samt und sonders verboten wurden (20 Jahre vor entsprechenden Warnungen der FDA), ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab einer Verdünnungsstufe von D11. Das Verbot gilt heute noch. Hersteller homöopathischer Arzneimittel in den Verdünnungsstufen D10 und weniger (d. h. noch weniger konzentriert) müssen im Ausgangsmaterial, d. h. in dem verwendeten Pflanzenmaterial, den Gehalt an AS bestimmen, bevor sie dieses Material zur Herstellung von homöopathischen Verdünnungen verwenden dürfen. Der Widerruf der Zulassungen damals erfolgte nach Bekanntwerden von Ergebnissen aus Kanzerogenitätsversuchen der Fa. Madaus zu ihrem Arzneimittel Tardolyt, das AS in Reinsubstanz enthielt. Fallberichte über Nierenversagen oder -schädigung durch AS lagen damals nicht vor, aus Deutschland meines Wissens bis heute nicht.

AS-haltige Arzneimittel mit toxischen Mengen dieser Substanz sind in Deutschland als „bedenklich“ bewertet worden und nicht mehr rechtmäßig im Verkehr.

Sie haben natürlich recht mit Ihrem Einwand, dass AS-haltige Arzneimittel über das Internet erhältlich sind, aber es dürfte für Verbraucher oder Interessierte schwierig sein, aus den Angaben im Internet überhaupt zu erkennen, ob das Produkt AS-haltige Pflanzenbestandteile enthält. Und dann, weiter gedacht, wird auch ein behandelnder Arzt vom Patienten oder Anwender darüber nicht sicher informiert werden. An dieser Stelle kommt den Apothekern m. E. eine Aufklärungsrolle zu.

Hagemann, U.

Übrigens wird das BfArM aktiv gegenüber Internetanbietern, wenn es Kenntnis vom Vertrieb eines AS-haltigen Arzneimittels (oder generell von bedenklichen und verbotenen Arzneimitteln) erhält. In der Regel haben diese Anbieter, wenn sie im Inland angesiedelt sind, solche Produkte aus dem Angebot genommen, denn das Anbieten von bedenklichen Arzneimitteln ist auch für sie strafbar.

AS wird ja inzwischen als eines der potentesten natürlich vorkommenden Kanzerogene angesehen, was im Zusammenhang mit der Beliebtheit pflanzlicher Arzneimittel nicht uninteressant ist.

Interessenkonflikte

Wissenschaftlicher Assessor zum Thema im Institut für Arzneimittel des BfArM, 1981, Reisekostenvergütung durch die International Society of Pharmacovigilance (ISoP) für die Organisation und Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen.

Dr. Ulrich Hagemann,
Berlin
Vigimax@gmx.de



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. 40 ordentliche und etwa 130 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 Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. med. J. Bausch
 Dr. med. K. Ehrental
 Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy
 Prof. Dr. med. R. Lasek
 Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
 Prof. Dr. med. U. Schwabe
 M. Voss, Arzt
 Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
 Postfach 12 08 64
 10598 Berlin
 Telefon: 030 400456-500
 Telefax: 030 400456-555
 E-Mail: avp@akdae.de
 www.akdae.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. 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 gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden Therapieempfehlungen in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2014

