



Arzneiverordnung in der Praxis

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 37 · Ausgabe 3 · Mai 2010



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

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
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrenthal,
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: 0 30 / 40 04 56-5 00
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55
E-Mail: avp@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group GmbH, Postfach 19 01 30,
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,
Telefax: 0228/224511

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4–6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission abo@akdae.de. Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

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 Angaben 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 2010



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

Das aktuelle Thema

Die Pille „danach“	Seite 46
Muskelkrämpfe – was tun?	Seite 47

Therapie aktuell

Wie hoch ist der Nutzen von Statinen bei nichtkardialen Operationen?	Seite 49
Erkennen und Behandlung der Hyperkaliämie	Seite 51
Diagnose und Therapie der Hyperhidrose	Seite 52
Myokarditis – therapeutische Optionen	Seite 54
Behandlung der renalen Anämie bei chronisch Niereninsuffizienten – noch zeitgemäß?	Seite 56

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Clopidogrel und Protonenpumpenhemmer	Seite 57
--------------------------------------	----------

Neuzugelassene Arzneimittel

Exforge HCT®, Dafiro HCT® (Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid)	Seite 59
Onglyza® (Saxagliptinhydrochlorid)	Seite 61

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehstörungen unter Antiepileptika-Therapie	Seite 62
UAW – Aus Fehlern lernen: Hämolyse durch Rasburicase (Fasturtec®)	Seite 64
Leberschäden oder Leberversagen unter Pharmakotherapie – Praktische Hinweise zu Risikominimierung	Seite 65

Zitate

Impfung gegen das Rotavirus	Seite 66
-----------------------------	----------

Was uns sonst noch auffiel

Zur Sicherheit der Impfung gegen Humanes Papilloma-Virus (HPV)	Seite 67
Zur Behandlung der idiopathischen Fazialisparese	Seite 67

In eigener Sache

Terminankündigung	Seite 68
-------------------	----------

Die Pille „danach“

Bei fehlendem Kinderwunsch können zahlreiche Methoden zur Verhütung angewendet werden. Leider kommt es aber dennoch nicht selten zum ungeschützten Verkehr oder zum Versagen der angewandten Methode: So werden z. B. Ovulationshemmer vergessen, Kondome werden falsch angewendet oder sie zerreißen. Während in einer derartigen Situation früher nur auf das Einsetzen der Blutung gehofft werden konnte, stehen heute wirksame Methoden zur postkoitalen Kontrazeption zur Verfügung.

Seit den 60er Jahren wurden kombinierte Ovulationshemmer „off label“ als „Pille danach“ verwendet. 1974 publizierte Yuzpe erste Ergebnisse der nach ihm benannten Methode. Nach der Yuzpe-Methode werden zweimal 100 µg Ethinylestradiol + 0,5 mg Levonorgestrel (LNG) im Abstand von 12 Stunden oral verabreicht. Die Anwendung soll spätestens 72 Stunden nach dem ungeschützten Verkehr erfolgen. Sie reduziert die Schwangerschaftsrate um etwa 75 %. Allerdings kommt es in 30 bis 60 % der Anwendungen zu Übelkeit und in 12 bis 22 % zu Erbrechen.

Seit etwa 20 Jahren ist eine weitere „Pille danach“ auf dem Markt (Unofem®, Levogynon®). Die Gabe von 1,5 mg Levonorgestrel ist gegenüber der Yuzpe-Methode wirksamer, weiterhin hat die reine Gestagengabe weniger Nebenwirkungen. Das Auftreten von Übelkeit wird mit 18 %, von Erbrechen mit 4 % angegeben. Vor der Verordnung von LNG sollte die Indikation überprüft werden. Eine zeitgleiche Beratung bezüglich einer dauerhaften Kontrazeption ist geboten. Einen Sonderfall stellt die „vergessene Pille“ dar: Indiziert ist LNG zur postkoitalen Kontrazeption nur, wenn eine Minipille, bzw. zwei oder mehr Pillen eines kombinierten Ovulationshemmers vergessen wurden, oder eine versehentliche Verlängerung der Pillenpause > acht Tage er-

folgte. Die zuvor angewandte orale Kontrazeption ist nach der LNG-Einnahme weiter einzunehmen.

Zunächst wurde in Anlehnung an die Yuzpe-Methode die Gabe von zweimal 0,75 mg LNG im Abstand von 12 Stunden empfohlen. Inzwischen hat sich herausgestellt, dass die einmalige Gabe von 1,5 mg Levonorgestrel die gleiche Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist. In Deutschland stehen die Präparate Unofem® mit 1,5 mg LNG und Levogynon® mit 2 x 0,75 mg LNG als „Pille danach“ zur Verfügung. Die zeitgerechte Anwendung der postkoitalen Kontrazeption mit LNG reduziert die zu erwartende Schwangerschaftsrate um 89 %. Die Wirkung wird als Präventivfraktion beschrieben. Dies bedeutet, dass von 100 Frauen nach ungeschütztem Verkehr in der 2. bis 3. Zykluswoche ohne postkoitale Kontrazeption acht schwanger werden, nach Anwendung der LNG-Pille kommt es lediglich zu ein bis zwei Schwangerschaften. Am wirksamsten ist die Anwendung in den ersten 12 Stunden nach dem ungeschützten Verkehr, mit zunehmender Verzögerung der Einnahme sinkt die kontrazeptive Wirkung.

Der Wirkmechanismus der „Pille danach“ ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass präovulatorisch der LH-Anstieg unterdrückt und die Ovulation damit verhindert oder verzögert wird. Weiterhin wird der Spermientransport durch Veränderung des Zervixschleims beeinträchtigt, schließlich wird das Endometrium beeinflusst und somit die Implantation gestört. Eine bereits implantierte Schwangerschaft wird durch die Anwendung nicht beeinträchtigt.

Die Nebenwirkungsrate der „Pille danach“ ist gering. Neben Übelkeit und Erbrechen kann es zu irregulären Blutungen sowie zu Schwindelgefühl, Müdigkeit, Brustbeschwerden, Kopfschmerzen

und abdominalen Schmerzen kommen. Es gibt nur wenige Kontraindikationen. Das American College of Obstetricians and Gynecologists nennt eine bestehende oder vermutete Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparats und ungeklärte anormale genitale Blutungen als Kontraindikationen. Teratogene Wirkungen bei versehentlicher Anwendung in der Schwangerschaft wurden bisher nicht beschrieben. In mehreren Ländern ist die LNG-Pille inzwischen nicht mehr rezeptpflichtig, in Deutschland besteht jedoch weiterhin Verschreibungspflicht.

Seit dem 1.10.09 ist in Deutschland eine weitere „Pille danach“ auf dem Markt. Es handelt sich um das Präparat EllaOne® mit dem Wirkstoff Ulipristal, einem oral wirkenden synthetischen Progesteron-Rezeptor-Modulator. Ulipristal ähnelt damit dem zum medikamentösen Schwangerschaftsabbruch zugelassenen Präparat Mifegyne®. Es wirkt bis zu 5 Tage nach dem ungeschützten Verkehr, in den ersten 3 Tagen ist die Wirksamkeit mit den bisher verfügbaren Gestagenpräparaten vergleichbar. Als Wirkmechanismus werden die Hemmung oder Verzögerung der Ovulation sowie eine Beeinflussung des Endometriums genannt. Über die Auswirkungen auf eine bestehende Frühschwangerschaft ist wenig bekannt, eine Schwangerschaft muss daher vor der Einnahme ausgeschlossen werden. Als Nebenwirkungen werden vor allem Bauchschmerzen und Zyklusstörungen genannt, mit einer Häufigkeit > 1 von 100 Anwenderinnen auch Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Metrorrhagie, Infektionen, affektive Störungen, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu Levonorgestrel ist nicht dokumentiert. Auf Grund der bisher vergleichsweise geringen Erfahrungen mit EllaOne® dürfte die Anwendung in erster Linie dann in Frage kom-

men, wenn der Zeitraum von drei Tagen nach dem ungeschützten Verkehr überschritten ist. Alternativ kommt in diesen Fällen die Einlage einer Kupferspirale zur Nidationshemmung in Betracht. An einer kürzlich im Lancet veröffentlichten Studie nahmen 2.221 Frauen teil, die einmalig 30 mg Ulipristal bzw. 1,5 mg LNG erhielten. Innerhalb von 72 Stunden nach dem ungeschütztem Verkehr lag die Schwangerschaftsrate in der Ulipristal Gruppe bei 1,8% (Vertrauensgrenzen 1,0-3,0), in der LNG-Gruppe bei 2,6% (Vertrauensgrenzen 1,7-3,9). 203 Frauen nahmen die Medikation 72 bis 120 Stunden nach dem ungeschützten Verkehr. In dieser Gruppe wurden drei Schwangerschaften in der Levonorgestrel-Gruppe beobachtet, in der Ulipristal Gruppe trat hingegen keine Schwangerschaft auf.

Literatur

1. Weismiller DG: Emergency contraception. *Am Fam Physician* 2004; 70: 707–714.

FAZIT

Mit der seit etwa 20 Jahren verfügbaren Gabe von 1,5 mg Levonorgestrel (LNG) zur postkoitalen Kontrazeption kann die Schwangerschaftsrate nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr um ca. 89 % reduziert werden. Die Nebenwirkungen sind gering, und es gibt nur wenige Kontraindikationen. Eine möglichst frühe Einnahme nach dem ungeschützten Verkehr ist am wirksamsten, die Einnahme sollte spätestens nach 72 Stunden erfolgen.

Das seit dem 1.10.09 verfügbare deutlich teurere Präparat EllaOne® enthält Ulipristal, einen Progesteron-Rezeptor-Modulator. Vorteile gegenüber LNG bezüglich der Verträglichkeit sind bisher nicht erkenntlich. Das Medikament wirkt bis zu 5 Tage nach dem ungeschützten Verkehr. Die Wirkungen auf eine bereits bestehende Schwangerschaft sind unklar. Der Ausschluss einer Gravidität ist daher unbedingt erforderlich.

2. Allen RH, Goldberg AB: Emergency contraception: a clinical review. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 927–936.

3. Empfehlungen zur Notfallkontrazeption mit Levonorgestrel LNG für Ärzte im Notdienst. *Hess Ärztebl* 2008; 69: 781–782.

4. Glasier AF et al.: Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency con-

traception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 555–562

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. Dr. med. B. Hinney, Göttingen
bhinney@med.uni-goettingen.de*

Muskelkrämpfe – was tun?

Einleitung

Ein Muskelkrampf (Crampus) ist eine plötzlich auftretende, schmerzhafte und unwillkürliche Kontraktion eines Teils oder des gesamten Muskels beziehungsweise einer umschriebenen Muskelgruppe, die nach kurzer Zeit spontan abklingt. In der Regel hält ein Krampf nur Sekunden bis wenige Minuten an und geht mit einer tastbaren Verhärtung einher (1). Muskelkrämpfe können grundsätzlich in jedem Muskel auftreten, meistens sind jedoch die Muskeln der Wade und des Fußgewölbes betroffen. Typischerweise treten sie in Ruhe oder während der Nacht auf. Muskelkrämpfe sind eine Störung, deren Häufigkeit mit dem Alter zunimmt, wobei Frauen öfters unter diesem Phänomen leiden als Männer. Vor allem schwangere Frauen haben ein um Faktor 6 erhöhtes Risiko (2). Untersuchungen bei ambulant behandelten Senioren ergaben eine Prävalenz von

35–60 %; in einer Studie gaben 40 % der Patienten an, mehr als drei Krämpfe pro Woche zu haben (1). Als prädisponierende Faktoren wurden u. a. Schlafmangel, Alkohol, Kaffeegenuss, Exsikkose und muskuläre Aktivität beschrieben (2). Der Grad der Gesundheitsbeeinträchtigung ist variabel, aber nur selten so groß, dass die Betroffenen bereit wären, beeinträchtigende diagnostische oder therapeutische Maßnahmen über sich ergehen zu lassen. In der Tat bewegt sich das häufig vorkommende Beschwerdebild der Muskelkrämpfe in der Grauzone zwischen Symptom einer Krankheit und einer Befindlichkeitsstörung ohne Krankheitswert.

Ätiologie und Einteilung

Muskelkrämpfe können auf der Basis ihrer Ätiologie eingeteilt werden (3). So unterscheidet man zwischen paraphysiologischen, idiopathischen und sym-

ptomatischen Muskelkrämpfen (Tabelle 1). *Paraphysiologische* Krämpfe treten beim Gesunden unter bestimmten Bedingungen (z. B. körperliche Überlastung oder Schwangerschaft) auf und sind oft durch leichte Störungen im Wasser-Elektrolyt-Haushalt bedingt. Zu den paraphysiologischen Muskelkrämpfen zählt man auch solche, die gelegentlich bei Gesunden auftreten, die keinen besonderen Bedingungen ausgesetzt sind. Diese treten meist bei starker muskulärer Kontraktion oder bei längerer ungewohnter Körperhaltung auf. Im Gegensatz dazu kommen *symptomatische* Muskelkrämpfe als Folge einer internistischen oder neurologischen Grunderkrankung vor (z. B. Durchblutungsstörungen, Leberzirrhose, amyotrophe Lateralsklerose oder Multiple Sklerose). Auch können Medikamente wie Beta-sympathomimetika, Betablocker, Cholinergika/Azetylcholinesterasehemmer,

Tabelle 1: Einteilung der Muskelkrämpfe (mod. nach 3)

Paraphysiologische Muskelkrämpfe
<ul style="list-style-type: none"> • Gelegenheitskrämpfe • Krämpfe bei sportlicher Aktivität (insbesondere bei Hitze) • Krämpfe während der Schwangerschaft
Idiopathische Muskelkrämpfe
<ul style="list-style-type: none"> • Krämpfe bei familiärer Prädisposition (hereditär) • Sporadische Krämpfe (z. B. idiopathische nächtliche Wadenkrämpfe)
Symptomatische Muskelkrämpfe
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems (z. B. Tetanus, M. Parkinson, Multiple Sklerose, Radikulopathien, periphere Neuropathien) • Muskelerkrankungen (z. B. metabolische, mitochondriale, endokrine oder entzündliche Myopathien, Myotonien) • Kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. arterielle oder venöse Durchblutungsstörungen, Beinödeme, kardiale Erkrankungen, Hypertonie) • Endokrin-metabolische Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenfunktionsstörung, Hyperparathyreoidismus, Leberzirrhose, Erkrankungen der Nebennierenrinde, Urämie, Dialyse) • Erkrankungen mit Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes • Toxikologische und pharmakologische Ursachen (z. B. Pestizide, Alkohol, Medikamente) • Psychiatrische und psychosomatische Erkrankungen

Kalziumantagonisten, Statine, Clofibrinsäurederivate oder Diuretika Ursache symptomatischer Crampi sein (4). In die Rubrik der symptomatischen Krämpfe müssen auch die bei der Dialyse gerechnet werden. Diese können Folge von Wasser- und Elektrolytverschiebungen sein, aber auch arterielle Durchblutungsstörungen oder eine chronisch venöse Insuffizienz kann hierbei eine Rolle spielen. Idiopathische Muskelkrämpfe weisen keine erkennbaren Ursachen auf. Vermutet wird eine periphere neurogene Übererregbarkeit (5). Paraphysiologische und idiopathische Crampi kann man auch unter dem Begriff „gewöhnliche Muskelkrämpfe“ zusammenfassen. Sie kommen mit Abstand am häufigsten vor.

Diagnose

Gewöhnliche Muskelkrämpfe werden anhand der typischen Anamnese (inklusive der Provokationssituationen) diagnostiziert. Die neurologische Untersuchung zeigt keine Auffälligkeiten. Bei rezidivierenden Muskelkrämpfen können zusätzliche Untersuchungen indiziert sein; vorrangig die Bestimmung der Blutelektrolyte (inklusive Magne-

sium und Kalzium), der Nieren- und Leberwerte, des Blutzuckers sowie der Schilddrüsenhormone und der Kreatinkinase (4). Ebenso sollte eine Medikamentenanamnese erfolgen.

Bei atypischen Crampi (z. B. lang anhaltende Krämpfe) oder anderen Hinweisen auf symptomatische Muskelkrämpfe wird im Einzelfall eine weiterführende Diagnostik erforderlich. So wird beispielsweise die Messung des Serumspiegels von Kortisol, Aldosteron und Laktat oder eine dopplersonographische Untersuchung der Beinarterien empfohlen (2;4). Oft bestehen bei symptomatischen Muskelkrämpfen gleichzeitig Parästhesien und andere neurologische Auffälligkeiten, was eine weiterführende neurologische Abklärung nach sich zieht. Muskelkrämpfe als isoliertes Symptom einer schweren internistischen oder neurologischen Grunderkrankung kommen nur selten vor.

Studienlage und Therapie

Bei symptomatischen Muskelkrämpfen ist die zugrunde liegende Krankheit zu behandeln. Für die Therapie gewöhnlicher Muskelkrämpfe stehen eine Reihe

nicht-medikamentöser und medikamentöser Maßnahmen zur Verfügung, die größtenteils nicht mit den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EBM) zu vereinbaren sind.

Nicht-medikamentöse Therapie

Gewöhnliche Muskelkrämpfe sind harmlose Befindlichkeitsstörungen, für die nur selten eine pharmakologische Therapie notwendig wird (2). Als Methode zur Unterbrechung des akuten Krampfes wird eine passive Dehnung der betroffenen Muskeln und ein Anspannen der Antagonisten empfohlen. Zur Vorbeugung von nächtlichen Wadenkrämpfen soll eine Spitzfußstellung vermieden werden, beispielsweise durch Verwendung eines harten Bettendes. Als weitere präventive Maßnahme können regelmäßige passive Dehnübungen für die Wadenmuskulatur versucht werden (z. B. Vorbeugen des Körpers im Stand unter Erhalt des Bodenkontaktes der Fußsohle) (4). Diese Maßnahmen werden auch bei Dialysepatienten angewandt. Kontrollierte Studien zu nicht-medikamentösen Therapien sind kaum vorhanden oder werden unterschiedlich bewertet.

Medikamentöse Therapie

Kontrollierte Studien zur medikamentösen Behandlung von gewöhnlichen Muskelkrämpfen finden sich insbesondere für oral eingenommenes Chinin (auch in Kombination mit Theophyllin) (6). Obwohl Chinin in Doppelblindstudien sowohl die Frequenz als auch die Intensität nächtlicher Wadenkrämpfe reduzierte, wird der Stellenwert dieses Wirkstoffes bei der Therapie von Muskelkrämpfen überwiegend negativ eingeschätzt (5). Der Grund hierfür ist das potentielle Auftreten unerwünschter Ereignisse (z. B. allergische Reaktionen, Thrombozytopenien oder Herzrhythmusstörungen), die auch tödlich verlaufen können. So hat die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) im Dezember 2006 den Handel mit frei verkäuflichen, chininhaltigen Präparaten untersagt. Sie hält aufgrund möglicher, schwerer Nebenwirkungen den Einsatz dieser Produkte bei Muskelkrämpfen für nicht mehr vertretbar (4). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird von der FDA für diese Anwendung als ungünstig angese-

hen. In Deutschland hat Chinin noch Reservestatus (4). Bei Schwangeren ist die Substanz kontraindiziert.

Der rechtzeitige Ersatz von Wasser- und Elektrolytverlusten stellt bei Sportlern eine sinnvolle prophylaktische Maßnahme dar. Dabei muss jedoch auch darauf geachtet werden, nicht zu viel freies Wasser zuzuführen und dann eine bedrohliche Hyponatriämie auszulösen.

Bei Dialysepatienten hat sich die Gabe von 10–20 ml NaCl 5,85 % als Bolus bewährt.

Muskelkrämpfe werden oft mit Magnesium behandelt. In einer kleinen Doppelblindstudie bei schwangeren Frauen führte die Gabe von Magnesiumtabletten (Mischung aus Magnesiumlaktat und Magnesiumzitat, 5 mmol am Morgen und 10 mmol am Abend) zu einer im Vergleich zu Placebo signifikanten Abnahme von Wadenkrämpfen (5;6). Untersuchungen in anderen Patientenkollektiven ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen Magnesium und Placebo. Magnesium ist im Allgemeinen gut verträglich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder Störungen der motorischen Endplatte (z. B. Myasthenia gravis) sollte allerdings die Indikation zur Magnesiumgabe streng gestellt werden (4).

Alternative medikamentöse Behandlungen für gewöhnliche Muskelkrämpfe (z. B. Phenytoin oder Carbamazepin) sind nur für kleine Fallzahlen oder

Einzelfälle berichtet und in ihrer Effektivität nicht gesichert (4;6). Bei den Doppelblindstudien wurde generell ein ausgeprägter Placeboeffekt beobachtet; 40–50 % der Patienten zeigten unter dem Scheinmedikament eine Verbesserung ihrer Symptome (1). Dies belegt die Notwendigkeit placebokontrollierter Studien, um die Wirksamkeit medikamentöser Therapien von Muskelkrämpfen verlässlich beurteilen zu können.

Literatur

1. Miller TM, Layzer RB: Muscle cramps. *Muscle Nerve* 2005; 32: 431–442.
2. Reichel G: Wadenkrämpfe (Krampi). *Differentialdiagnose und Therapie. Psychoneuro* 2007; 33: 462–465.
3. Parisi L, Pierelli F, Amabile G et al.: Muscular cramps: proposals for a new classification. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 176–186.
4. Lindemuth R: Crampi/Muskelkrampf. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg.): *Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008; 654–657.
5. Said M: Wadenkrämpfe: Behandlung und Prävention. *Pharma-Kritik* 2002; 24: 5–6.
6. Young G: Leg cramps. *Clin Evid (Online)* 2009; 03: 1113.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint.

FAZIT

Muskelkrämpfe sind ein häufig vorkommendes, meist harmloses Phänomen, wobei vornehmlich die Muskeln der Wade und des Fußgewölbes betroffen sind. Gewöhnliche Krämpfe, die nicht in Folge einer internistischen oder neurologischen Grunderkrankung auftreten, sollten primär nicht-medikamentös behandelt werden (z. B. mehrmals tägliche Dehnübungen der Wadenmuskeln oder Vermeidung einer Spitzfußstellung bei Nacht), auch wenn diese einfachen Maßnahmen nicht durch kontrollierte Studien untermauert sind. Medikamentöse Therapien sollten nur bei häufigem Auftreten von Muskelkrämpfen und entsprechendem Leidensdruck in Betracht gezogen werden. Obwohl der Evidenzgrad niedrig ist, erscheint in solchen Fällen ein Behandlungsversuch mit Magnesium aufgrund der guten Verträglichkeit gerechtfertigt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Chinin-Gabe wird als ungünstig erachtet und sollte nur in Ausnahmefällen und unter strenger Indikation erfolgen. Andere medikamentöse Behandlungen sind ungenügend dokumentiert.

*PD Dr. med. Edgar A. Mueller, Dresden
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm Kirch, Dresden
Edgar.Mueller@tu-dresden.de*

Therapie aktuell

Wie hoch ist der Nutzen von Statinen bei nichtkardialen Operationen?

In einer sehr lesenswerten Übersichtsarbeit schrieben Bauriedel et al. (1), dass kardiovaskuläre Komplikationen bei nichtkardialen Operationen wesentlich zur perioperativen Morbidität und Mortalität beitragen. Sie formu-

lierten u. a. explizit: „Verschiedene, auch randomisierte Arbeiten zeigen eine geringere perioperative Mortalität bei Statintherapie.“ Diese Aussage war aus meiner Sicht zu optimistisch (2).

Was wussten wir bisher?

In der ALERT (Assessment of LEScol in Renal Transplantation)-Studie wurden 2.102 Patienten mit Nierentransplantation randomisiert: Fluvastatin 40 mg/d;

nach 2 Jahren 80 mg/d versus Placebo (3). Der primäre zusammengesetzte Endpunkt, definiert als großes kardiales Ereignis (kardialer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder koronare Intervention) wurde nach 5 bis 6 Jahren unter Placebo von 12,7 % und unter Fluvastatin von 10,7 % der Patienten erreicht, was einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 2 % und einem NNT (number needed to treat)-Wert von 50 entspricht ($p = 0.139$). Die Gesamtmortalität war unter Fluvastatin höher (13,6 %) als unter Placebo (13,1 %), ebenfalls nicht signifikant ($p = 0.848$).

In einer weiteren randomisierten Studie (4) wurde bei 100 Patienten mit elektiven gefäßchirurgischen Eingriffen der Einfluss von Atorvastatin (20 mg/Tag) versus Placebo auf kardiovaskuläre Ereignisse (kardialer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, instabile Angina pectoris oder Schlaganfall) geprüft. Die Studienmedikation begann 30 Tage vor der Operation und wurde danach noch 15 Tage fortgesetzt. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 6 Monate. Der kombinierte Endpunkt wurde unter Placebo von 26 % und unter Atorvastatin von 8 % der Patienten erreicht ($p = 0,031$, ARR = 18 %, NNT = 6). Die Mortalität wurde nicht gesenkt! Allerdings war die Anzahl der einbezogenen Patienten recht klein.

Alle anderen von Bauriedel et al. (1) angeführten Studien waren retrospektive Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien mit diversen Fehlermöglichkeiten, weshalb die Autoren weitere randomisierte Studien für notwendig erachteten.

Was gibt es Neues?

Im vergangenen Jahr wurde die DECREASE III (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography III)-Studie publiziert (5). Die Autoren gingen davon aus, dass eine perioperative Therapie mit Statinen die postoperative Situation verbessern würde. In der prospektiven, doppelt-blinden, randomisierten Studie wurden Fluvastatin-Retardtabletten (Local®) 80 mg täglich versus Placebo verglichen. Es wurden 497 Patienten (66 ± 11 Jahre, 75 % Männer) mit einer Vielzahl von Risikofaktoren (Hypertonie

Tabelle 1: DECREASE III (modifiziert nach 5)

Ereignis	Placebo (n = 247) %	Fluvastatin (n = 250) %	ARR %	NNT n	P
Postoperative myokardiale Ischämie	19,0	10,8	8,2	12	0,01
Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt	10,1	4,8	5,3	19	0,03
davon nur Herzinfarkt	6,9	3,2	3,7	27	–
Mortalität, total	4,9	2,4	2,5	40	0,14

ARR: absolute Risikoreduktion

NNT: number needed to treat

57 %, Schlaganfall oder TIA 28 %, Herzinfarkt 28 %, Angina pectoris 22 %, Diabetes mellitus 20 % usw.) einbezogen, die einer nichtkardialen Gefäßoperation (A. carotis 13,9 %, Aorta abdominalis 47,5 %, Arterien der unteren Extremitäten 39 % usw.) unterzogen werden mussten. Die Basismedikation entsprach der Gesamtsituation der Patienten (Beta-Blocker 100 %, Thrombozyten-Aggregationshemmer 62 %, ACE-Hemmer 30 %, Antikoagulantien 27 % usw.). Die Studienmedikation (Fluvastatin oder Placebo) erhielten die Patienten im Mittel 37 Tage vor der Gefäß-Op. Primärer Endpunkt war der Surrogatendpunkt myokardiale Ischämie (vorübergehende EKG-Abweichungen und/oder Troponin T-Freisetzung) innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Sekundärer Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod oder Herzinfarkt (Tabelle 1).

Erwartungsgemäß wurden in der Fluvastatingruppe die Surrogatparameter Gesamt-Cholesterol, LDL-C, Interleukin 6 und C-reaktives Protein deutlich gesenkt. Auch der Surrogatendpunkt »postoperative myokardiale Ischämie« wurde um 8,2 % (19,0–10,8) deutlich vermindert. Für die klinisch relevanten Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Gesamtmortalität) war die Studie nicht »gepowert«, d. h. beide Gruppen waren zu klein, um definitive Aussagen treffen zu können – auch wenn die Ergebnisse unter Fluvastatin immer etwas besser waren als unter Placebo.

Literatur

1. Bauriedel G, Skowasch D, Lüderitz B: Operationsrisiko aus der Sicht des Kardiologen: Teil 1 der Serie zur präoperati-

ven Risikoeinschätzung. Dtsch Arztebl 2007; 104: A 1581–1587.

2. Meyer FP: Operationsrisiko aus der Sicht des Kardiologen: Kein Freibrief für Statine. Dtsch Arztebl 2007; 104: A 3340.

3. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al.: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2024–2031.

4. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT et al.: Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. J Vasc Surg 2004; 39: 967–975.

5. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE et al.: Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 2009; 361: 980–989.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de

FAZIT

Bei nichtkardialen Operationen wird – nach dieser Studie – die Mortalität durch die perioperative Gabe von Statinen nicht gesenkt. Trotz der geringen Anzahl bisher einbezogener Patienten kann man aber wohl davon ausgehen, dass die kardiovaskuläre Morbidität im Vergleich zu Placebo leicht reduziert wird.

Erkennung und Behandlung der Hyperkaliämie

In einer Übersichtsarbeit im British Medical Journal wird dieses Thema dargestellt (1): Jeder 10. bis 100. Patient, der in einem Krankenhaus aufgenommen wird, leidet unter einer Hyperkaliämie (K i. S. > 5,5 mmol/l. Der zunehmende Einsatz von Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Renininhibitoren) und Aldosteronantagonisten verstärkt dieses Problem.

Im menschlichen Körper befinden sich 98 % des Kaliums in der Zelle, nur 2 % extrazellulär. Der Normalwert im Serum beträgt 3,8–5,0 mmol/l. Trotz dieser großen Spannweite bleibt der Kaliumspiegel i. S. in engen Grenzen konstant. Die tägliche Kaliumaufnahme beläuft sich auf etwa 40 – 200 mmol. Die Ausscheidung wird im Wesentlichen durch Aldosteron gesteuert. Änderungen der Kaliumkonzentration ändern das Membranpotential von Zellen und haben somit weitreichende Auswirkungen auf die Funktion von Nerven-, Muskel- und Herzmuskelzellen.

Ursachen der Hyperkaliämie

Falsch hohe Kaliumwerte können durch Probleme bei der Probenentnahme (zu langes Stauen, Absaugen von Hämatomen bei der Blutentnahme) aber auch beim Transport (siehe Tabelle 1) entstehen. Der Grund ist der Austritt von Kalium aus den Blutzellen.

Tabelle 1: Ursachen einer Pseudohyperkalemie

Laborfehler, verzögerte Analyse
Venöse Entnahme distal einer Kaliuminfusion
Hämolyse infolge zu kleiner Nadel oder zu lange Stauung vor Entnahme
Schwere Leuko- oder Thrombozytose

Grundsätzlich kann die Hyperkaliämie durch vermehrte Freisetzung aus den Zellen erfolgen, also bei erhöhtem Zellerfall, z. B. bei einer Rhabdomyolyse, Gewebsnekrose oder Tumorlyse. Weit

häufiger (ca. 75 %) ist aber eine Hyperkaliämie infolge verminderter Ausscheidung über die Niere. Dies ist bei einer glomerulären Filtrationsrate < 15–20 ml/Min der Fall, insbesondere wenn weitere Faktoren hinzukommen: Stark kaliumhaltige Ernährung (s. Tabelle 2), Medikamente (s. Tabelle 3) oder auch ein Hypoaldosteronismus (diabetische Nephropathie, M. Addison, renal tubuläre Azidose Typ IV).

Tabelle 2: Nahrungsmittel mit hohem Kaliumgehalt

Kräuter als Kochsalzersatz, kaliumhaltige Salzersatzpräparate
getrocknete Früchte wie Feigen, Rosinen
Schokolade
Gemüse (Spinat, Kartoffeln, Tomaten u. a.), Früchte aller Art
Nüsse

Tabelle 3: Medikamente, die eine Hyperkaliämie erzeugen können

ACE-Hemmer, AT-2-Blocker, Renininhibitoren
Ciclosporin
Erythrozytenkonzentrate
Fungizide wie Ketoconazol u. a.
Heparine
kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren)
NSAR
Pentamidin
Spironolacton, Eplerenon
Suxamethonium
Tacrolimus
Trimethoprim

Klinische Symptome der Hyperkaliämie

Die Hyperkaliämie führt leider erst im fortgeschrittenen Stadium zu klinischen Symptomen: Parästhesien, allgemeine Muskelschwäche, Abgeschlagenheit, Palpitationen. Charakteristische EKG-Veränderungen (hohe spitze T-Wellen, Bradykardie mit Verlust der P-

Wellen, Verbreiterung der QRS-Komplexe bis zum Sinuswellenmuster) treten auch bei schwerer Hyperkaliämie (K > 6,5 mmol/l) nur bei 50 % der Patienten auf.

Wie ist die Hyperkaliämie zu behandeln?

Kontrollierte Studien existieren nicht. Die Leitlinien zur Therapie beruhen daher auf Expertenmeinungen. Bei weitgehend erhaltener Nierenfunktion kann eine milde bis mäßige Hyperkaliämie (< 6 mmol/l) mit Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) behandelt werden. Der Patient sollte eine kaliumarme Diät (siehe Tabelle 2) einhalten, kaliumhaltige Lösungen sollten gestoppt und kaliumerhöhende Medikamente abgesetzt werden (siehe Tabelle 3). Als schwere Hyperkaliämie wird ein Serum-Kalium von 6 mmol/l mit EKG-Veränderungen oder 6,5 mmol/l unabhängig von EKG-Veränderungen betrachtet. Diese muss auf der Intensivstation überwacht und behandelt werden, da es jederzeit, auch ohne Vorwarnung zum Herz-Kreislauf-Stillstand kommen kann. Ist die Nierenfunktion stark vermindert (GFR unter 15 ml/min, Serumkreatinin ~ > 4 mg/dl) oder besteht gar eine Anurie, wird man eine Notfalldialyse nicht vermeiden können. Sie ist die bei weitem schnellste, sicherste und effektivste Methode, um das Kalium zu senken. Bei Patienten, die schon mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden, sollte überdies schon im Verdachtsfalle Kontakt mit einer Dialyseeinheit aufgenommen werden, damit eine Notfalldialyse rechtzeitig vorbereitet werden kann.

In einer Notfallsituation kommen folgende Sofortmaßnahmen infrage:

- 1) Sofortige Wirkung durch Antagonisierung der Membraneffekte des Kaliums:
 - Calcium-Gluconat, 10 ml einer 10 %igen Lösung innerhalb von 3–5 min. i. v. (cave Digitalis!).

2) Wirkung in 20 – 30 min durch Kaliumstrom in die Zelle und Veränderung des Membranpotentials:

- Glucose/Insulin-Infusionen (z. B. 50 ml 50 %ige Glucose mit 10 IE Alt-Insulin über 5 min)
- Betasympathikomimetika (z. B. 10–20 mg Salbutamol in 4 ml NaCl 0,9 % vernebelt inhalieren)
- Natriumbicarbonat bei Patienten mit Azidose (500 ml einer 1,26 %igen Lösung über 60 Min.

3) Förderung der Kaliumausscheidung:

- Schleifendiuretika (z. B. 40–80 mg Furosemid i. v.), nur bei noch erhaltener Diurese möglich
- Kationenaustauscher oral oder als Einlauf (z. B. 30 mg Calcium-Resonium), der Effekt setzt allerdings oft erst nach 6 Std. ein.

Nach der akuten Behandlung sollten kaliumsparende Medikamente abgesetzt

und eine kaliumarme Diät begonnen werden. Außerdem kann man die Kaliumausscheidung durch Schleifendiuretika auch langfristig fördern. Die Gabe von Fludrocortison (AstoninH®) ist wenigen Ausnahmefällen (hyporeninämischer Hypoaldosteronismus) vorbehalten und kann ebenso wie die Gabe von Bikarbonat zu unerwünschten Flüssigkeitseinlagerungen und Blutdruckerhöhungen führen.

Literatur:

1. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR: Hyperkalaemia. *BMJ* 2009; 339: b4114.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint.

Prof. Dr. med. Dieter Höffler, Weiterstadt
Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@alicepark.de

FAZIT

Wenn man kaliumerhöhende Arzneimittel (insbesondere ACE-Hemmer, AT₁-Blocker und Spironolacton) bei auch nur gering eingeschränkter Nierenfunktion verordnet, ist besondere Vorsicht geboten. Sind diese Medikamente wirklich indiziert, werden häufige Kontrollen notwendig.

Bei Hyperkaliämie und normaler Nierenfunktion sollten zunächst falsche hohe Kaliumwerte ausgeschlossen werden. Ist die Hyperkaliämie bestätigt, muss ein EKG geschrieben werden. Bradykardie und EKG-Veränderungen zeigen eine Notfallsituation an und müssen unverzüglich intensivmedizinisch behandelt werden.

Diagnose und Therapie der Hyperhidrose

Schwitzen ist ein physiologischer, lebensnotwendiger Prozess, bei dem aus den ekkrinen Schweißdrüsen ein wässriges Sekret abgegeben wird. Bei der Hyperhidrose ist das Schwitzen über das physiologische Maß hinaus erhöht. Betroffene leiden hierdurch häufig unter starken beruflichen und sozialen Einschränkungen. Folgeerkrankungen wie bakterielle und mykotische Infektionen können resultieren.

Eine Einteilung nach der Ätiologie unterscheidet primäre von sekundären Hyperhidrosen. Primären Formen liegen keine Grunderkrankungen oder externe Ursachen zugrunde. Sie sind fast immer an bestimmten Arealen (fokal) lokalisiert, wobei am häufigsten Axillen, Palmar und Plantar betroffen sind. Die sekundäre Hyperhidrose ist Folge einer Grunderkrankung (z. B. Infektions-

krankheit, endokrinologische Ursache, neurologische Erkrankung) und tritt meist generalisiert auf.

Diagnose

Es existiert aktuell kein spezifischer Labor- oder Messwert, mit dessen Hilfe das Vorliegen einer Hyperhidrose bewiesen oder ausgeschlossen werden kann.

Das wichtigste Kriterium zur Unterscheidung von primärer und sekundärer Form ist die Anamnese. Hierbei treten die fokalen primären Formen meist bereits im Jugendalter bzw. im Zusammenhang mit der Pubertät auf und sind temperaturunabhängig, unvorhersehbar und nicht willentlich kontrollierbar. Charakteristisch ist ein seitengleiches, symmetrisches Schwitzen v. a. an Axillen, Händen und Füßen und das Sistieren

der Hyperhidrose während der Schlafphasen. Eine positive Familienanamnese kann vorliegen. Sind diese typischen anamnestischen Angaben für eine primäre Hyperhidrose vorhanden und Fehlen eindeutige Hinweise auf eine sekundäre Hyperhidrose, sind keine Labor- oder bildgebenden Untersuchungen indiziert. Man sollte insbesondere die Teenager-Patienten darauf hinweisen, dass es oft zu einer spontanen Besserung um die zweite Hälfte des dritten Lebensjahrzehntes kommt.

Neben der Anamnese können *Testverfahren* hilfreich sein, um Therapieerfolge zu kontrollieren oder in wissenschaftlichen Studien eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen. Der bekannteste qualitative Test ist die Jod-Stärke Reaktion nach Minor, mit welchem das aktiv schwitzende Hautareal farblich darge-

stellt wird. Um eine quantitative Aussage zu treffen, muss die Schweißmenge pro Zeiteinheit (meist mg/Min) mittels einer Gravimetrie ermittelt werden. Hierbei wird der in einem bestimmten Körperareal in einer definierten Zeiteinheit abgegebene Schweiß in einem Filterpapier aufgenommen und anschließend mit einer Ultrafeinwaage ausgewogen. Einschränkung muss angeführt werden, dass alle verfügbaren Testmethoden dem häufig situativen Charakter einer Hyperhidrose nicht immer gerecht werden.

Therapie der primären Hyperhidrose

Die Therapie der primären Hyperhidrose lässt sich in konservative und operative Maßnahmen unterteilen. Die Auswahl der geeigneten Behandlungsmaßnahmen sollte individuell auf den Patienten und die Lokalisation abgestimmt sein und im Sinne einer Stufentherapie erfolgen.

Bei der axillären Hyperhidrose bieten sich folgende Therapiemodalitäten an:

- Topische Therapie mit Antiperspiranzien
- Chemodenervierung mit Botulinumtoxin A
- Systemische Therapie mit Antihidrotika
- Lokale operative Maßnahmen

Bei der palmaren und plantaren Hyperhidrose sind folgende Therapien möglich:

- Topische Therapie mit Antiperspiranzien
- Leitungswasser-Iontophorese
- Chemodenervierung mit Botulinumtoxin A
- Systemische Therapie mit Antihidrotika
- Endoskopisch-transthorakale Sympathektomie

Bei der generalisierten, primären Hyperhidrose erscheint auf Grund der flächenhaften Ausdehnung lediglich eine systemische Therapie mit Antihidrotika sinnvoll.

Topische Therapie mit Antiperspiranzien

In Deutschland kommen vor allem Aluminiumsalzverbindungen zum Einsatz. Bei magistralen Rezepturen wird meist Aluminiumchloridhexahydrat (pH-Wert 2,5 bis 2,9) verwendet. Kommerziell angefertigte Produkte erhalten häufig Aluminiumchlorhydrat (pH-Wert 4,0 bis 4,5) (z. B. Odaban®, PerspireX®). Aluminiumsalze wirken durch einen Verschluss der Ausführungsgänge der ekkrinen Schweißdrüsen. Sie diffundieren in den Gang und bilden Komplexe zwischen Metallionen und Mukopolysacchariden. Aluminiumchloridhexahydrat kann je nach Ausprägung der Hyperhidrose in Konzentrationen von 10–30 % in unterschiedlicher Galenik angewandt werden. Das Präparat wird abends auf die trockene Axilla aufgetragen und muss über mehrere Wochen angewandt werden. Die hier angesprochenen therapeutischen Möglichkeiten beruhen auf Empirie, nicht auf Studien.

Weniger wirksam sind gerbsäurehaltige Externa mit einer adstringierenden Wirkung im Anwendungsbereich (z. B. Tannolact®, Tannosynt®).

Die Applikation von lokalen Anticholinergika ist in Deutschland wenig verbreitet und findet vor allem im anglo-amerikanischen Raum größere Anwendung. Ein kommerziell erhältliches Produkt existiert in Deutschland nicht. In der Literatur gibt es Berichte über erfolgreiche Anwendungen von Glykopyrroloniumbromid in einer Konzentration von 1–3 %.

Leitungswasser-Iontophorese

Das Verfahren gilt als Therapie der Wahl bei palmarer und plantarer Hyperhidrose. Bei dieser physikalischen Therapie werden mit Hilfe von Wasserbädern oder feuchten Elektroden kontinuierliche oder gepulste Gleichströme durch definierte Hautareale geleitet. Die zu Beginn tägliche Behandlung kann bei Eintreten

eines Therapieerfolges je nach Befund auf eine dreimal wöchentliche Anwendung reduziert werden. Die Indikation und Verlaufskontrolle sollte durch den Dermatologen erfolgen.

Chemodenervierung mit Botulinumtoxin A

Durch die intrakutane Injektion von Botulinumtoxin A kommt es zu einer Blockade der Botulinumtoxin A autonomen cholinergen postganglionären sympathischen Nervenfasern. Der Transmitter Acetylcholin wird nicht mehr freigesetzt und die ekkrine Schweißdrüse somit denerviert. Nach etwa 6 Monaten lässt die Wirkung wieder nach, da neue Nervenendigungen in das Gebiet einsprossen. Aktuell gibt es auf dem deutschen Markt vier Botulinumtoxin-A-Präparate (Botox®, Dysport®, Xeomin®, Azzalure®) und ein Botulinumtoxin B Präparat (NeuroBloc®). Nur Botox® ist zur Behandlung der schweren axillären Hyperhidrose zugelassen. Als Standarddosis werden 50 Einheiten pro Axilla injiziert. Die Wirksamkeit und Sicherheit ist durch eine gute Studienlage belegt. Außerhalb der Indikation axilläre Hyperhidrose (z. B. palmare, plantare, faciale Hyperhidrose) und bei Verwendung der übrigen genannten Präparate handelt es sich um einen „Off-label-use“. Zu beachten sind die unterschiedlichen Einheiten der verschiedenen Hersteller. Ein Therapieversagen aufgrund von Antikörperbildung gegen Botulinumtoxin-A stellt ein extrem seltenes Ereignis dar. Bei Auftreten von Antikörpern gegen Botulinumtoxin A kann der Einsatz von Botulinumtoxin-B- erwogen werden.

Systemische Therapie

Salbei

Der Einsatz von Salbei, meist in Tablettenform, basiert auf Erfahrungsberichten und Ansätzen der Naturheilkunde. Da Studien zur Wirksamkeit fehlen, kann die Therapie als adjuvanter Ansatz mit sehr geringem Nebenwirkungsspektrum betrachtet werden.

Anticholinergika

Aktuell sind zwei Präparate in Deutschland für die systemische Therapie der Hyperhidrose zugelassen. Ihr Einsatz

beschränkt sich vor allem auf generalisierte primäre Hyperhidrosen und stellt nicht die Therapie der Wahl bei fokalen Formen dar. Bornaprin (Sormodren®), ein Anti-Parkinsonmittel mit anticholinergischer Wirkung, und Methantheliniumbromid (Vagantin®) sind neben der oft begrenzten Wirkung auf fokale Formen auch durch mögliche Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Tachykardien, Miktionsstörungen, und Konzentrationsstörungen im Einsatz limitiert. Nur für Methantheliniumbromid liegt eine kontrollierte Studie vor, die eine Wirksamkeit bei axillärer, jedoch nicht bei palmarer Hyperhidrose beschreibt.

Weitere orale Antihidrotika

Es gibt Erfahrungsberichte und Fallserien über den Einsatz verschiedener Medikamente wie Psychopharmaka, Tranquilizer, Sedativa und Betablocker. Bei schweren emotionalen Hyperhidrosen mag der Einsatz von Psychopharmaka im Einzelfall angebracht sein, generell ist jedoch keine Indikation für die genannten Substanzen vorhanden.

Operative Therapieverfahren

Die operative Therapie steht am Ende nach Versagen konservativer Ansätze. Die Operationen werden in lokale Eingriffe direkt im axillären hyperhidrotischen Bereich und in Eingriffe am Grenzstrang (Sympathikus) unterteilt. Die lokalen chirurgischen Techniken können in Lokalanästhesie bzw. in Tumescenzanästhesie durchgeführt werden und sind auf Grund anatomischer Gegebenheiten nur axillär realisierbar. Sympathektomien erfolgen heutzutage endoskopisch und benötigen eine Intu-

bationsnarkose. Offene Sympathektomien sind obsolet. Alle Eingriffe am Sympathikus sind als Ultima ratio nur bei schwersten Formen der palmaren Hyperhidrose oder kombinierten axillären und palmaren Formen indiziert. Hierbei hat sich folgende Einteilung bewährt, die zwischen lokal chirurgischen Verfahren und Operationen am Sympathikus unterscheidet:

1. Lokal chirurgische Verfahren
 - 1.1. Komplette Exzision hyperhidrotischer Areale
 - 1.2. Teilexzision mit kombinierter offener Adenektomie
 - 1.3. Subkutane Verfahren ohne Hautentfernung
2. Operationen am Sympathikus
 - 2.1. Endoskopisch-transthorakale Sympathektomie (ETS)
 - 2.2. Computertomographie (CT) gesteuerte Sympathikolyse

Obwohl zahlreiche Studien für unterschiedliche OP-Techniken vorliegen, mangelt es bis heute vor allem an Seitenvergleichsstudien einzelner Operationsmethoden und an Langzeitergebnissen. Eine abschließende Bewertung der verschiedenen Operationen ist daher aktuell nicht möglich.

Literatur

1. Bechara FG: [Current treatment of focal hyperhidrosis. Surgical approaches]. *Hautarzt* 2009; 60: 538–545.
2. Bechara FG: Chirurgische Therapieverfahren der fokalen axillären Hyperhidrose. In: von Heimburg D, Lemperle G

(Hrsg.): *Ästhetische Chirurgie*. 20. Erg. Lfg., Landsberg: ecomed Medizin, 2008.

3. Bechara FG, Schmidt J, Hoffmann K, Altmeyer P: *Krankhaftes Schwitzen*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 2010.

4. Worle B, Rappich S, Heckmann M: Definition and treatment of primary hyperhidrosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 625–628.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

*Priv.-Doz. Dr. Falk G. Bechara,
Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Ruhr-Universität Bochum
f.bechara@derma.de*

FAZIT

Die primäre Hyperhidrose stellt kein ausschließlich kosmetisches Problem dar, sondern ist eine Erkrankung, die mit starken sozialen und beruflichen Einschränkungen einhergehen kann. Die Therapie erfolgt stufenweise, individuell angepasst. Man beginnt mit topischen Antiperspiranzien. Bei palmarer und plantarer Hyperhidrose bewährt sich die Leitungswasser-lontophorese. Botulinumtoxin A – Injektionen können indiziert sein. Systemisch wirkende orale Mittel sind in ihren Anwendungsmöglichkeiten eng begrenzt. Bei Versagen konservativer Ansätze müssen als Ultima ratio operative Ansätze erwogen werden.

Myokarditis – therapeutische Optionen

Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der akuten Myokarditis ist sehr heterogen. Das Spektrum umfasst sowohl asymptomatische als auch milde Verlaufsformen verbunden mit unspezifischen Symptomen wie z. B. einer verminderten körperli-

chen Leistungsfähigkeit, Palpitationen, Luftnot und grippeähnlichen Beschwerden bis hin zu lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen, Angina pectoris mit Infarkt-EKG und kardiogenem Schock. Häufig berichten die Patienten von einem zuvor stattgehabten respira-

torischen oder gastrointestinalen Infekt, verbunden mit Fieber. Sonderformen mit einem spezifischeren Symptomenkomplex wie z. B. höhergradigen AV-Blockierungen stellen die Riesenzellmyokarditis sowie die Myokarditis bei Sarkoidose dar. Die genaue Inzidenz und

Prävalenz der Myokarditis ist aufgrund der sehr variablen Symptomatik sowie der schwierigen Diagnostik unbekannt.

Ursachen

Die virale und postvirale (autoimmune) Myokarditis gilt als eine der häufigsten Ursachen der akuten oder chronischen dilatativen Kardiomyopathie in Europa. Weltweit stellen die Chagas-Krankheit und Trypanosomen die häufigste Myokarditis-Ursache dar. Kardiotrope Viren wie Coxsackievirus Typ B und Adenoviren sind oft im Myokard bei Patienten mit akuter Herzmuskelentzündung nachweisbar. In den letzten Jahren ließ sich besonders häufig Parvovirus B19 in den endomyokardialen Biopsien der Erkrankten nachweisen. Andere Viren wie Hepatitis C, Epstein-Barr, Cytomegalie und das Humane Herpesvirus 6 sind seltener im Myokard nachweisbar. Nicht nur Viren können eine infektiöse Myokarditis verursachen sondern auch Bakterien sowie Infektionen mit Borellien oder Trypanosoma cruzii. Als nicht infektiöses Agens müssen bei Patienten mit Myokarditis auch Medikamente in Betracht gezogen werden, die eine Hypersensitivitätsreaktion (teilweise mit Eosinophilie) im Myokard auslösen können wie z. B. Antikonvulsiva, Antibiotika oder Antipsychotika. Die eosinophile Myokarditis ist häufig auch mit anderen Systemerkrankungen wie z. B. dem Churg-Strauss-Syndrom, der Löffler-Endokarditis oder mit paraneoplastischen Erkrankungen assoziiert.

Pathogenese

Die Informationen zur molekularen Pathogenese der viralen und autoimmun Myokarditis beruhen hauptsächlich auf Erkenntnissen aus Tier- und Zellkulturmodellen. In diesen Modellen scheint die Entwicklung der Myokarditis von der akuten Entzündung hin zur chronischen dilatativen Kardiomyopathie, vereinfacht dargestellt, in einem dreistufigen Prozess abzulaufen. Die akute Entzündung führt zu einer kardialen Schädigung u. a. mit Myozytolysen und dadurch bedingter Freilegung intrazellulärer Antigenstrukturen wie z. B. kardialem Myosin mit konsekutiver Aktivie-

rung der angeborenen Immunabwehr. Im Verlauf von Wochen führt die spezifische Immunabwehr, vermittelt über T-Lymphozyten und Antikörperbildung, die gegen pathogene Strukturen und ähnlich aufgebaute endogene kardiale Proteine gerichtet ist, zu einer länger andauernden Entzündungsreaktion im Myokard. In den meisten Fällen kann die Immunantwort die virusbeladenen Myozyten eliminieren mit nachfolgender Ausheilung der Myokarditis. In einigen Fällen kann sich jedoch das Virus einer Eliminierung durch das Immunsystem entziehen mit Viruspersistenz im Myokard und andauernder myokardialer Inflammation. Letzteres kann dann zu einer anhaltenden Myokardzerstörung mit möglichem Übergang in eine dilatative Kardiomyopathie führen.

Diagnose

Die Verdachtsdiagnose Myokarditis wird aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchung gestellt, wobei darauf hinzuweisen ist, dass es keine pathognomonischen Befunde für diese Erkrankung gibt. Biomarker wie Troponin I oder Kreatinkinase MB mit hoher Spezifität aber geringer Sensitivität können hilfreich sein, die Diagnose zu sichern. Im Elektrokardiogramm zeigen sich z. T. unspezifische Veränderungen wie ST-Streckensenkungen und T-Negativierungen. Gelegentlich lässt sich bei Patienten mit akuter Myokarditis elektrokardiographisch auch das typische Bild eines Myokardinfarktes mit ST-Streckenhebungen oder pathologischen Q-Zacken nachweisen. Die Sensitivität des Elektrokardiogramms ist jedoch gering (47%). Die Bedeutung der Echokardiographie liegt in erster Linie in dem Ausschluss anderer struktureller Herzerkrankungen wie z. B. Vitien oder angeborenen Herzfehlern. In der Diagnostik der Myokarditis gewann besonders in den letzten Jahren die kardiale Magnetresonanztomographie an Bedeutung. Der Nachweis inflammatorischer Areale im Myokard durch das sog. „delayed enhancement“ erlaubt die Lokalisation betroffener Myokardareale und ermöglicht die gezielte Entnahme. Die Rolle der Endomyokardbiopsie war lange Zeit gerade im Hinblick auf eine fehlende therapeu-

tische Konsequenz umstritten. Im Jahre 2007 wurden erstmals in einer Consensus-Arbeit der amerikanischen und europäischen Gesellschaften für Kardiologie mit Hilfe von Szenarien die Indikationen zur Endomyokardbiopsie dargestellt. So wird z. B. eine Myokardbiopsie bei Patienten mit hämodynamisch relevanter neu aufgetretener Herzinsuffizienz (Anamnese < 2 Wochen) und v.a. fulminante Myokarditis mit günstiger Prognose empfohlen (Klasse IB-Indikation). Auch bei Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz (Anamnese 2 Wochen bis 3 Monate) mit ventrikulären Arrhythmien oder AV-Block II. oder III. Grades bzw. bei fehlendem Ansprechen auf eine 1–2 wöchige medikamentöse Therapie besteht nach Meinung der Gesellschaften eine IB-Indikation zur Myokardbiopsie um z. B. eine prinzipiell therapierbare Erkrankung wie eine Riesenzellmyokarditis oder eosinophile Myokarditis, die ohne Therapie mit Corticosteroiden eine sehr hohe Letalität aufweisen, nicht zu übersehen. Anzumerken sei auch, dass mit Hilfe der Endomyokardbiopsie, insbesondere durch die Immunhistologie, eine prognostische Aussage bzgl. des Verlaufes möglich erscheint. So haben Patienten mit Nachweis inflammatorischer Infiltrate im Myokard eine signifikant höhere Letalität als Patienten, bei denen keine Zellinfiltrate im Myokard nachweisbar sind.

Therapie

Die Behandlung der Myokarditis erfolgt individuell in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation, Krankheitsdauer und dem pathologischen Korrelat in der Endomyokardbiopsie. Generell sollten Patienten mit Myokarditis und akuter bzw. chronischer Herzinsuffizienz gemäß den aktuellen Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften zur Herzinsuffizienz-Therapie behandelt werden. Diese supportive medikamentöse Therapie beinhaltet die Gabe von ACE-Hemmern (bei Unverträglichkeit AT-1-Blockern), Beta-Blockern sowie die symptomatische Gabe von Diuretika, falls nötig. Auch Spironolacton kann indiziert sein. Unbedingt notwendig ist eine körperliche Schonung bei akuter Myokarditis, da körperliche Belastung zu

einer deutlich erhöhten Mortalität führt. Die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika kann aufgrund eines in Studien beobachteten Anstiegs der Sterblichkeit nicht empfohlen werden. Auftretende Rhythmusstörungen sollten bei Patienten mit Myokarditis konventionell medikamentös oder mittels Implantaten behandelt werden. Auch bei Patienten mit endomyokardbiopsisch nachweisbarer florider Inflammation sollte bei Auftreten von höhergradigen AV-Blockierungen oder symptomatischen Kamertachykardien auf eine Therapie mit einem Schrittmacher bzw. einem implantierbaren Defibrillator (AICD) nicht verzichtet werden.

Daten zur antiviralen Therapie beziehen sich im Wesentlichen auf tierexperimentelle Modelle, in denen durch die Gabe von Ribavirin oder Interferon Alfa die Mortalität gesenkt werden konnte. Lediglich in einer Studie wurde die antivirale Therapie bei Patienten mit fulminanter Myokarditis untersucht. Die Tatsache, dass bei den meisten Patienten die Diagnose einer akuten Myokarditis erst Wochen nach der induzierenden Virusinfektion gestellt wird, lässt Zweifel aufkommen, ob eine antivirale Therapie zu diesem Zeitpunkt noch einen Nutzen hat. Im Gegensatz zu Patienten mit akuter Myokarditis konnte bei Erkrankten mit chronischer dilatativer Kardiomyopathie und Viruspersistenz nach antiviraler Therapie eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion sowie eine Viruselimination aus dem Myokard dokumentiert werden. Vor Umsetzung die-

ser Ergebnisse sollte jedoch die Publikation einer größeren Bestätigungs-Studie abgewartet werden. Auch die intravenöse Gabe von Immunglobulinen bei Patienten mit akuter dilatativer Kardiomyopathie kann vor dem Hintergrund einer Therapiestudie mit fehlendem Wirksamkeitsbeleg nicht empfohlen werden. Eine Aussage über den Nutzen dieser Therapie bei Patienten mit chronischer Myokarditis mit und ohne Viruspersistenz bzw. bei Kindern mit akuter Myokarditis ist aufgrund fehlender Studien nicht möglich.

Bezüglich einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung der akuten Myokarditis konnten verschiedene Studien keinen Therapievorteil nachweisen. Lediglich in einer Studie mit 84 Patienten mit chronischer Myokarditis wurde beobachtet, dass eine Therapie mit Azathioprin und Prednisolon zu einer verbesserten linksventrikulären Funktion führte. Andere Therapieansätze wie z. B. die Immunoabsorption oder Immunmodulation sind zur Zeit noch Gegenstand von laufenden Studien mit offenem Ergebnis.

Für die Zukunft wünschenswert ist eine Erweiterung der pathophysiologischen Erkenntnisse und die Behandlung von Patienten mit chronischer Myokarditis durch myokardbiopsisch gesteuerte Therapiestudien. Register und randomisierte Behandlungsstudien mit präzise formulierten Einschlusskriterien und vordefinierten Subgruppen sind hierzu unbedingt notwendig.

Literatur

1. Cooper LT, Jr.: Myocarditis. N Engl J Med 2009; 360: 1526–1538.

Weitere Literatur beim Verfasser

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Gensch Christoph,
Kindermann Ingrid,
Böhm Michael,
Laufs Ulrich
Universitätsklinikum des Saarlandes
Christoph.Gensch@gmx.de*

FAZIT

Die Inzidenz und Prävalenz der Myokarditis ist aufgrund der variablen klinischen Präsentation und der schwierigen nicht-invasiven diagnostischen Möglichkeiten nicht genau bekannt. Die Behandlung besteht in erster Linie aus einer supportiven medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie. Eine antivirale bzw. immunsuppressive Therapie kann aufgrund eines fehlenden eindeutigen Wirksamkeitsbeleges außerhalb von randomisierten Studien zur Zeit nicht empfohlen werden.

Behandlung der renalen Anämie bei chronisch Niereninsuffizienten – noch zeitgemäß?

In einer Studie an 4.038 diabetischen Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig waren (1) wurde doppelblind, randomisiert untersucht, ob die Gabe von Darbepoetin alfa im Vergleich zu Plazebo die Rate für folgende primäre Endpunkte vermindern könnte:

1. Tod oder kardiovaskuläre Ereignisse
2. oder Tod oder Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz.

Einschlusskriterien waren Typ-2-Diabetes, eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von 20–60 ml/Min/1,73m² Kör-

peroberfläche nach der MDRD-Formel, eine Anämie mit Hb < 11 g/dl, und einer Transferrinsättigung von > 15 %. Ausgeschlossen waren Patienten mit einer unkontrollierten Hypertonie, vorheriger Nierentransplantation oder geplanter Lebendnierenspende, Patienten unter laufender antibiotischer oder Chemo-

therapie, Bestrahlung, Krebs, HIV, aktiver Blutung, hämatologischer Erkrankung oder Schwangerschaft und Patienten, die in den letzten zwölf Wochen vor Randomisierung ein kardiovaskuläres Ereignis, einen Grand Mal Anfall, größere Operationen oder ESA Therapie erhalten hatten.

2.012 Studienteilnehmer mit einem medianen Hb von 10,5 g/dl (Quartilabstand (IQR) 9,8–10,9 g/dl) erhielten Darbepoetin alfa mit einem Zielhämoglobinwert von 13 g/dl (erreicht wurden bei Verum 12,5 g/dl, IQR 12,0–12,8) gegenüber Placebo 10,6 g/dl (IQR 9,9–11,3). In der Placebogruppe (n = 2.026) wurden 46 % der Patienten mindestens einmal eine Dosis von Darbepoetin alfa verabreicht, wenn der Hb-Wert unter 9 g/dl sank. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 29,1 Monate. Der primäre Endpunkt Nr. 1 (Tod oder kardiovaskuläres Ereignis) wurde bei 632 Patienten mit Darbepoetin und 602 Patienten mit Placebo erreicht (Hazard ratio (HR) Darbepoetin gegen Placebo 1,05; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,94–1,17; p = 0,41). Tödliche oder nicht tödliche Schlaganfälle erlitten 101 Patienten der Darbepoetin Gruppe und 53 Patienten der Placebogruppe (HR 1,92; 95 % KI 1,38–2,68; p < 0,001). Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten war bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe und bei 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig (p < 0,001). Gerade für transplantierte oder für eine Nierentransplantation infrage kommende Patienten wird die mögliche Antikörper-Bildung durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sicherlich ein Nach-

teil sein. Es gab nur eine geringe Verbesserung bezüglich Müdigkeit in der Gruppe mit der Gabe des Darbepoetin. Die erhöhte Rate an Schlaganfällen scheint nicht durch Unterschiede in der Blutdruckeinstellung bedingt zu sein. Lediglich der diastolische Blutdruck war in der Verumgruppe gering höher (73 IQR 67–79, gegenüber 71 IQR 65–77 mm Hg, p < 0,001). Der aus früheren Studien vermutete negative Einfluss vermehrter Eisengaben (2;3) spielte ebenfalls keine Rolle: In der Placebogruppe wurde deutlich mehr Eisen gegeben. Von 348 Patienten mit der Vorgeschichte eines Krebsleidens war die Sterblichkeit in der mit Darbepoetin behandelten Gruppe höher (60 Todesfälle von 188 mit Darbepoetin verglichen mit 37 Todesfällen bei 160 Patienten in der Placebogruppe (p = 0,13). Krebs als Todesursache wurde bei 14 von 188 Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 1 von 60 Patienten in der Placebogruppe angegeben (p = 0,002).

Der zweite primäre Endpunkt (Tod oder Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz) wurde bei 652 Patienten in der Darbepoetin-Gruppe (32,4 %) und bei 618 Patienten in der Placebo-Gruppe (30,5 %) erreicht (HR für Darbepoetin gegen Placebo 1,02; 95 % Konfidenzintervall 0,95–1,19; p = 0,29).

Auch das Erreichen der Niereninsuffizienz alleine war nicht signifikant unterschiedlich: 338 Patienten (16,8 %) bei Darbepoetin gegen 330 Patienten mit Placebo (16,3 %) (HR 1,02; 95 % Konfidenzintervall 0,87–1,18; p = 0,83).

Literatur

1. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al.: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.
2. Druke TB, Locatelli F, Clyne N et al.: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–2084.
3. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al.: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@alicepark.de*

FAZIT

Chronisch niereninsuffiziente Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Nimmt man einen unteren Hämoglobinwert von 9 g/dl für den Behandlungsbeginn mit Erythropoetinen an, muss der Vorteil einer selteneren Gabe von Erythrozytenkonzentraten gegen ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle abgewogen werden. Das subjektive Befinden der Patienten (Müdigkeit, Erschöpfung) wurde nur gering verbessert.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Clopidogrel und Protonenpumpenhemmer

Im letzten Jahr referierten wir unter dem Thema »Aktuelles zu Clopidogrel« zu zwei Gesichtspunkten – einmal zur genetischen Determination der Wirksamkeit von Clopidogrel (CYP2C19*2-Genvariante als Ursache für Therapiever-

sagen) und zum anderen zur Interaktion zwischen Clopidogrel und Protonenpumpenhemmern, PPI (1). Vor allem der letzte Aspekt, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel durch Omeprazol und Rabeprazol beeinträchtigt werden kann, hat

zur Verunsicherung bei manchen Ärzten und zu Anfragen an AVP geführt.

In der Zwischenzeit haben die Hersteller von Plavix® (Sanofi Aventis) und von Iscover® (Bristol-Myers-Squibb) Ärzte und

Apotheker zeitgleich mit »Rote-Hand-Briefen« über die Änderung der Europäischen Fachinformation informiert. Hier wurde der Warnhinweis aufgenommen, dass die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel und PPI vermieden werden soll – es sei denn, dass sie aus medizinischer Sicht absolut notwendig ist.

- Der Wechsel von Clopidogrel zu Prasugrel (Efient®) ist keine Alternative, da auch Prasugrel über CYP2C19 aktiviert wird. Diese Bioaktivierung dürfte durch Omeprazol, Esomeprazol, Rabeprazol u. a. deshalb ebenfalls vermindert werden.
- Ob alle PPI in ähnlicher Weise wirken und ob es eine Dosisabhängigkeit gibt, konnte in der ursprünglichen retrospektiven Kohortenstudie von Ho et al. (2) nicht geklärt werden. Deshalb wird in allen Warnhinweisen allgemein nur von PPI gesprochen.
- Ob der neue, noch in der Erprobung befindliche Thrombozyten-Aggregationshemmer Ticagrelor, der a priori aktiv ist und nicht biotransformiert werden muss, in Zukunft eine (vermutlich sehr teure) Alternative sein könnte, lässt sich noch nicht beurteilen (3).

Gibt es Entwarnung?

In TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction) wurde kein Einfluss von PPI auf die Wirkung von Clopidogrel oder Prasugrel gefunden (4). Die Einzelheiten werden in Tabelle 1 demonstriert.

Es ist deutlich zu erkennen, dass bei keinem Ereignis die Wirkung von Clopidogrel oder Prasugrel durch PPI beeinträchtigt wird. Das betrifft alle einbezogenen PPI: Pantoprazol (n = 1.844), Omeprazol (n = 1.675), Esomeprazol (n = 613) und Lanzoprazol (n = 441).

Der Wert der Studie ist allerdings insofern begrenzt, da die Ärzte entsprechend der klinischen Situation selbst über die Anwendung der PPI entscheiden konn-

Tabelle 1: TRITON-TIMI 38 (modifiziert nach 4)

Ereignis	Clopidogrel		Prasugrel	
	mit PPI (n = 2.257) %	ohne PPI (n = 4.538) %	mit PPI (n = 2.272) %	ohne PPI (n = 4.541) %
Primärer Endpunkt	11,8	12,2	10,2	9,7
Tod, kardiovaskulär	2,2	2,5	2,2	2,0
Herzinfarkt	9,5	9,8	7,7	7,3
Tod, total	2,9	3,3	3,1	3,0
Netto-Outcome*	13,9	13,8	12,6	12,1

* Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, TIMI-große Blutung (ohne Bypass-Blutung)

ten und auf dieser Ebene keine Randomisation erfolgte. Das ist auch deutlich zu erkennen an der Unausgewogenheit der Subgruppen »mit PPI« versus »ohne PPI«. Trotzdem kann man der Schlussfolgerung der Autoren sicher folgen, dass es nicht nötig ist, auf PPI zu verzichten, wenn diese klinisch indiziert sind.

Insofern gibt es einen Konsens mit den o. a. Warnhinweisen, wenn man »klinisch indiziert« als »aus medizinischer Sicht absolut notwendig« interpretiert, z. B. bei Refluxösophagitis, zur Prophylaxe und Therapie von NSAR-induzierten Ulcera duodeni et ventriculi, zur Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis und Ulcus duodeni, bei Zollinger-Ellison Syndrom, als Komedikation zur Eradikation von Helicobacter pylori.

Zur symptomatischen Behandlung gelegentlicher gastroösophagealer Refluxsymptome sind Antazida und H₂ – Blocker (vorzugsweise Ranitidin) immer noch gut geeignet. Sie beeinträchtigen die Wirkung von Clopidogrel nicht.

Außerordentlich problematisch erscheint jedoch in diesem Kontext, dass zur Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen Omeprazol (als Omeprazol-CT AKUT®) und Pantoprazol (als PANTOZOL CONTROL®) jetzt rezeptfrei erhältlich sind. Damit wird dem Patien-

ten eine Verantwortung aufgebürdet, der er nicht nachkommen kann.

Literatur

1. Meyer FP: Aktuelles zu Clopidogrel. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2009; 36: 109–111.
2. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al.: Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009; 301: 937–944.

FAZIT

Entgegen früheren Befürchtungen wird die Wirkung von Clopidogrel oder Prasugrel durch PPI nicht beeinträchtigt. Wenn die Indikation für Protonenpumpenhemmer streng gestellt wird, sollte eine gleichzeitige Anwendung von PPI und Clopidogrel oder Prasugrel akzeptabel sein.

Bei Sodbrennen und saurem Aufstoßen sind jedoch Antazida oder Ranitidin vorzuziehen. Für diese Indikationen Omeprazol und Pantoprazol aus der Verschreibungspflicht zu entlassen, erscheint sehr bedenklich.

3. Schomig A: Ticagrelor--is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? N Engl J Med 2009; 361: 1108–1111.

4. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al.: Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and

prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet 2009; 374: 989–997.

*Prof. em. Dr. Frank P. Meyer,
Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de*

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Neuzugelassene Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR)

Exforge HCT[®], Dafiro HCT[®] (Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid)

Indikation

Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist.

Bewertung

Die Arzneimittel sind jeweils eine fixe Kombination von drei bekannten antihypertensiv wirksamen Arzneistoffen (Amlodipin, Valsartan, HCT). Der Nachweis der Überlegenheit der fixen Kombination gegenüber der Therapie mit den Einzelsubstanzen wurde in keiner der die Wirksamkeit belegenden klinischen Studien erbracht. Es traten kei-

ne besonders schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen auf. Gegenüber den verfügbaren Einzelsubstanzen bietet die Kombination keine Vorteile. Der Einsatz der Kombination kann bei Patienten, bei denen Compliance-Probleme zu erwarten sind (insbesondere bei Patienten mit therapiebedürftigen Begleiterkrankungen), erwogen werden.

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) über in Deutschland neu zugelassene Arzneimittel/neu zugelassene Indikationen.

Ziel ist es, eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln den Vertragsärzten vor 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 sollen in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und anschließend von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. neu zugelassene Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels sind der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA sowie zum Zeitpunkt der Informationserstellung vorhandene klinische Studien. Im EPAR wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführten klinischen Studien beurteilt und welche Empfehlungen er zur Anwendung des Arzneimittels gibt.

Unter dem nachfolgenden Link können Sie sich über alle Arzneimittel informieren, für die ein European Public Assessment Report (EPAR) der EMA erstellt wurde: <http://www.ema.europa.eu/htmls/human/epar/eparintro.htm>.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Exforge HCT®, Dafiro HCT® (Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid)	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahre: Es ist Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von 10 mg/320 mg/25 mg.
Kinder und Jugendliche	Es gibt keine passende Anwendung bei Kindern/Jugendlichen unter 18 Jahren im Anwendungsgebiet essentielle Hypertonie.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Mittelschwere Nierenfunktionsstörung: Überwachung von Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Werten. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Kontraindiziert.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung ohne Cholestase: Max. empfohlene Dosis von Valsartan ist 80 mg, Exforge HCT® ist deshalb für diese Patienten nicht geeignet. Schwere Leberfunktionsstörung: Kontraindiziert.
Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit	Es ist Vorsicht geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von 10 mg/320 mg/25 mg.
Anwendung bei Schwangeren	1. Trimester: Anwendung wird nicht empfohlen. 2. + 3. Trimester: Anwendung ist kontraindiziert.
Anwendung bei Stillenden	Hydrochlorothiazid tritt in die Muttermilch über. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Es sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neu- oder Frühgeborenes gestillt wird.

Dosierung und Kosten

Exforge HCT®, Dafiro HCT® (Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtablette		
5 mg/160 mg/12,5 mg		435,24
10 mg/160 mg/12,5 mg		442,25
5 mg/160 mg/25 mg	eine Tablette	435,24
10 mg/160 mg/25 mg		442,25
10 mg/320 mg/25 mg ³		498,08

Stand Lauertaxe: 15.02.2010

¹ Dosierung gemäß Fachinformation;

² Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier jeweils nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;

³ höchste empfohlene Dosis.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Klinische Studien

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie an 2271 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie geprüft. Sie erhielten Amlodipin/Val-

sartan/HCT 10 mg/320 mg/25 mg, Valsartan/HCT 320 mg/25 mg, Amlodipin/Valsartan 10 mg/320 mg oder Amlodipin/HCT 10 mg/25 mg. In Woche 8 lag die mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei 39,7/24,7 mmHg unter Amlodipin/ Valsartan/HCT,

bei 32,0/19,7 mmHg unter Valsartan/HCT, bei 33,5/21,5 mmHg unter Amlodipin/Valsartan und bei 31,5/19,5 mmHg bei Amlodipin/HCT. Die Dreifachkombination zeigte gegenüber jeder der drei Dualtherapien eine statistisch signifikante Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (jeweils $p < 0,0001$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In den klinischen Studien wurden nach Gabe von Exforge HCT®/Dafiro HCT® die bekannten unerwünschten Wirkungen der Mono- oder Dualtherapie beobachtet. Zu den schwerwiegenden zählen in unterschiedlicher Häufigkeit: Hypokaliämie, Hyponatriämie, akutes Nierenversagen. Häufige unerwünschte Wirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sind: Hypokaliämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypotonie, Dyspepsie, Pollakisurie, Erschöpfung, Ödeme. Nach Gabe der Einzelwirkstoffe sind weitere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen beschrieben: Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Tinnitus, Arrhythmien, Myokardinfarkt, Pankreatitis, Hepatitis, kutaner SLE, nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Angaben zur Häufigkeit sind der Fachinformation zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Exforge HCT®, Dafiro HCT® vom 12.11.2009.

Stand: 02.03.2010

Übersicht über die im Zeitraum 09.2009 – 01.2010 von der AkdÄ veröffentlichten Informationen zu „Neue Arzneimittel“ unter <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Informationen/20100120.pdf>

Onglyza® (Saxagliptinhydrochlorid)

Indikation

Onglyza® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert,
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert,
- in Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Bewertung

Saxagliptin ist ein Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-)Inhibitor. Der vermutete Wirkmechanismus der verbesserten Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern ist eine Anhebung des Spiegels der aktiven Inkretinhormone. Die Monotherapie sowie die primäre Kombinationstherapie mit Saxagliptin wurden nicht zugelassen. Ein Vergleich von Saxagliptin mit einem anderen zur Kombination mit den oben genannten oralen Antidiabetika geeigneten aktiven Antidiabetikum (z. B. einem anderen DPP-4-Inhibitor) fehlt. Ob Saxagliptin hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte eher nützt oder schadet, kann angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen – wie bei der gesamten Wirkstoffklasse – nicht beurteilt werden.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Onglyza® (Saxagliptinhydrochlorid)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten ab 75 Jahren liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss entsprechend vorsichtig vorgegangen werden.
Kinder und Jugendliche	Aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht für Patienten unter 18 Jahren empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Niereninsuffizienz: Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßige bis schwere Niereninsuffizienz: Die Anwendung wird nicht empfohlen, da die Erfahrungen aus klinischen Studien begrenzt sind.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte oder mäßige Leberinsuffizienz: Keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiger Leberinsuffizienz mit Vorsicht anwenden. Schwere Leberinsuffizienz: Anwendung wird nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Saxagliptin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung abgesetzt wird. Bei der Entscheidung müssen der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Dosierung und Kosten

Onglyza® (Saxagliptinhydrochlorid)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2}	Kosten pro Jahr [€] ³
Filmtabletten	5 mg + Metformin oder Thiazolidindion oder Sulfonylharnstoff	641,80 + Metformin oder Thiazolidindion oder Sulfonylharnstoff

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

¹ Dosierung gemäß Fachinformation;

² Add-on-Kombinationstherapie;

³ Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (hier nur ein Präparat) einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Klinische Studien

Drei sogenannte Add-on-Studien (doppelblind, randomisiert, kontrolliert) von 24 Wochen Dauer begründen die zugelassenen Indikationen. In diesen Studien wurde eine Kombination von Saxagliptin (S) bzw. Placebo mit Thiazolidindion (TZD), Sulfonylharnstoff (SH) sowie Metformin (Met) gegenüber einer Kombination verglichen. Alle Dosen von S mit Ausnahme der Kombination von 2,5 mg S mit TZD bewirkten eine Senkung von HbA_{1c}, die gegenüber der

Kombination mit Placebo überlegen war: S 2,5 mg + TZD (n = 195): -0,36 % (95 % Konfidenzintervall [CI] -0,57 %, -0,15 %); S 5 mg + TZD (n = 186): -0,63 % (95 % CI -0,84 %, -0,42 %); S 2,5 mg + SH (n = 248): -0,62 % (95 % CI -0,78 %, -0,45 %); S 5 mg + SH (n = 253): -0,72 % (95 % CI -0,88 %, -0,56 %); S 2,5 mg + Met (n = 192): -0,73 % (95 % CI -0,92 %, -0,53 %); S 5 mg + Met (n = 191): -0,83 % (95 % CI -1,02 %, -0,63 %); S 10 mg + Met (n = 181): -0,72 % (95 % CI -0,91 %, -0,52 %).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Hypoglykämie; häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Erbrechen, Kopfschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektion.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Onglyza® vom 27.10.2009.

Stand: 15.01.2010

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehstörungen unter Antiepileptika-Therapie

Erstmals wurde 1997/98 über irreversible Gesichtsfeldausfälle bei Epilepsie-Patienten, die auf Vigabatrin eingestellt waren, berichtet. Bis zu 40 % der mit Vigabatrin Behandelten entwickelten meistens bilaterale konzentrische Gesichtsfeldeinengungen. Der heutige Kenntnisstand zu diesem Problem Antiepileptika und Sehstörungen ist in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Der AkdÄ wurde jetzt der Fall eines 40 Jahre alten Mannes mitgeteilt, der nach einem Polytrauma wegen intensiver „Nervenschmerzen“ Gabapentin mit einer Tagesdosis von 2,5 g erhalten hatte. Nach vier-monatiger Einnahme bemerkte der Patient ein „Tunnelsehen“. Die ophthalmologische Diagnostik erbrachte konzentrische Gesichtsfeldausfälle beidseits mit freiem optischem Zentrum bis auf etwa 20°. Der Befund des Augenhintergrundes war einschließlich der Sehnervenpapillen ebenso wie die visuell evozierten Potentiale (VEP) normal. Gabapentin wurde ausgeschlichen; zu einer Besserung kam es aber nicht.

Die Mitteilung ist bemerkenswert, da Gabapentin zu den am meisten verordneten Antikonvulsiva gehört und als Nebenwirkungsarm gilt. Die „Arzneiverordnungen“ 2009 der AkdÄ (1) klassifizieren dagegen Gabapentin nicht als

„ausdrücklich empfohlen, sondern nur als Mittel der zweiten Wahl. Aus Frankreich wurden fünf Verdachtsfällen von Gesichtsfeldausfällen berichtet, aber nur in einem Fall ließ sich ein Zusammenhang mit Gabapentin eindeutig verifizieren (2). Verfolgt man die Literatur zurück, so findet man Einzelfallberichte aus verschiedenen Ländern (3). An weiteren Beeinträchtigungen der perzeptiven Sehfunktion wurden gestörtes Farbsehen und pathologische VEP unter Antikonvulsiva-Einnahme beobachtet. Während erstgenannte Störungen auf eine Netzhautläsion hindeuten sollen, zeigen verzögerte VEP-Latenzen eine Alteration der Sehbahn an. Pathologische VEPs werden häufiger bei Gabe von Vigabatrin, selten bei Gabapentin und Lamotrigin (3;4) sowie Carbamazepin und Valproat angetroffen (5).

Beunruhigend sind auch Gesichtsfeldausfälle unter Vigabatrin, die in vielen Fällen von dem betroffenen Patienten gar nicht wahrgenommen, also zufällig oder nur bei gezielten Untersuchungen festgestellt werden. Sie sind typischerweise exzentrisch und vorzugsweise nasal lokalisiert. Man geht davon aus, dass sie erst nach 4-jähriger kontinuierlicher Therapie auftreten und mit der kumulativen Dosis korrelieren (5). Da Vigabatrin seine antiepileptische Wir-

kung über das Gamma-amino-Buttersäure-(GABA)-System entfaltet, lag die Frage nahe, ob es sich hierbei um einen Gruppeneffekt ähnlich wirkender Medikamente handeln könnte. Einen Einfluss auf den GABA-Metabolismus üben auch Präparate wie Gabapentin, Topiramate und Tiagabin aus. Vigabatrin hemmt die GABA-Transaminase-Aktivität irreversibel und führt zu einem lokalen GABA-Anstieg um 33–93 %. Diese Veränderungen sind bei den übrigen GABA-ergen Substanzen bestenfalls andeutungsweise vorhanden. Die lokalen Vigabatrin-Konzentrationen sind in der Retina 18,5 mal höher als im Hirngewebe (6). Dies trifft für Gabapentin, Topiramate und Tiagabin nicht zu. Daher scheint die retinale Kumulation des Vigabatrins mit den Gesichtsfeldausfällen in Verbindung zu stehen. Es gibt aber keinen Gruppeneffekt der GABA-ergen Substanzen.

Andere Sehstörungen wie Doppelbilder, verschiedene Nystagmustypen, Störung der Konvergenzmechanismen und auch vergrößerte Blicksakkadierung (Sakkade = ruckartige Augenbewegung) sind auf Funktionsstörungen im oberen Hirnstamm und/oder in den vestibulo-zerebellären Funktionskreisen zurückzuführen. Sie deuten auf eine relative Überdosierung hin oder treten passager in der Einstellphase auf.

Tabelle 1: Die häufigsten Seh- und Augenmuskelstörungen bei antiepileptisch wirksamen Arzneimitteln (nach 5)

Arzneimittel	Perzeptionsstörung	Sonstige Sehstörungen	Reversibilität	Häufigkeit	Evidenzgrad
Barbiturate		Nystagmus	ja	sehr selten	ausreichend
Benzodiazepine	Retinopathie, Makulopathie	Glaukom, okulomotorische Imbalanz, Konvergenzstörungen	ja	nicht ganz selten	dürftig
Carbamazepin	Farbsehstörungen, verzögerte VEP	Nystagmus, Doppelbilder, Dyskinesie, Ophthalmoplegie	dosisabhängig reversibel	nicht ganz selten	dürftig
Ethosuximid		Doppelbilder	ja	sehr selten	dürftig
Felbamate		Doppelbilder, Nystagmus	Dosisabhängig reversibel	sehr selten	dürftig
Gabapentin	verzögerte VEP Gesichtsfelddefekte	Doppelbilder	ja (selten: nein)	sehr selten	dürftig
Lamotrigin	(verzögerte VEP)	Nystagmus, Doppelbilder	dosisabhängig reversibel	selten	dürftig
Levetiracetam	keine	keine			
Oxcarbazepin		Doppelbilder, sakkadierte Augenbewegungen	unbekannt	sehr selten	dürftig
Phenytoin	Farbsehstörungen	Nystagmus, Augenmuskel-Lähmungen (= Ophthalmoplegie)	ja	selten	ausreichend
Tiagabin		Nystagmus, Doppelbilder	ja	häufig	dürftig
Topiramat		Glaukom, Myopie, Aderhaut-Abhebung	ja	selten	dürftig
Valproat	Verzögerte VEP, Farbsehstörungen, Gesichtsfelddefekte		ja	selten	dürftig
Vigabatin	Gesichtsfelddefekte, Farbsehstörungen, verzögerte VEP	Doppelbilder, Nystagmus, reduzierter okulärer Blutfluss	reversibel oder dosisabhängig irreversibel	sehr häufig	gut

Störungen des Farbsehens

Diese können durch Anamnese oder einen spezifischen Test, den Farnsworth-Munsell 100 Hue-Test erkannt werden. Wenn sich Farbsehstörungen unter einer medikamentösen Therapie entwickeln, müssen sie als Hinweis für

einen toxischen Effekt interpretiert werden; ein inhibitorischer Einfluss auf das retinale Netzwerk soll zugrunde liegen (5). Ein gestörtes Farbsehen wurde bei Patienten festgestellt, die auf Carbamazepin, Phenytoin, Valproat und Vigabatin eingestellt waren. Die Befunde sind

oft klinisch latent. Hinzuweisen ist auch auf Schädigungsprozesse an den vorderen Augenabschnitten: Katarakt bei Phenytoin, Glaukom bei Diazepam oder choroidales Ödem bei Topiramat. Die geschätzten Häufigkeitsangaben sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

FAZIT

Sehstörungen unter antikonvulsiver Medikation sind nicht ganz ungewöhnlich. Das Störungsmuster ist breit gefächert, von Läsionen in den vorderen Augenabschnitten bis hin zu Irritationen im oberem Hirnstamm und vestibulo-zerebellären Funktionskreisen. Derartige Prozesse sind in der Regel nicht bedrohlich, weil sie nach Dosisreduktion oder Umstellung auf ein anderes Präparat wieder abklingen. Gravierender sind

Störungen der optischen Perzeption durch Schädigung von Retina oder Nervus opticus. Sie treten sehr häufig unter Vigabatin-Einnahme auf, werden aber auch, allerdings selten, bei anderen Antikonvulsiva angetroffen. Zumeist besteht keine Reversibilität. Die Schädigungen sind bei Vigabatin auf eine retinale Kumulation des Antikonvulsivums zurückzuführen und haben etwas mit Behandlungsdauer und kumulativer Dosis

zu tun. Sie stellen aber keinen Gruppeneffekt der GABA-ergen Substanzen oder gar der Antikonvulsiva insgesamt dar. Die Fahndung nach Sehstörungen sollte bei allen antikonvulsiv eingestellten Patienten Bestandteil der Visiten- und Kontrolluntersuchungen und im Verdachtfall Anlass für die Ableitung der visuell-evozierten Potentiale sowie die Durchführung einer ophthalmologischen Diagnostik sein.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl.; Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009.
2. Rion-Duranton S, Neau JP, Favrelière S, Pérault MC: Gabapentin and visual field constriction: case report. *Drug Saf* 2009; 32: 984.
3. Krämer G: Antiepileptikainduzierte Sehstörungen. *Akt Neurol* 2000; 27: 459–469.

4. Koehler J, Thömke F, Tettenborn B et al.: VEP- und Elektroretinogrammveränderungen unter antikonvulsiver Therapie. *Akt Neurol* 2000; 27: 484–489.

5. Verrotti A, Manco R, Matricardi S et al.: Antiepileptic drugs and visual function. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 353–360.

6. Sills GJ, Butler E, Forrest G et al.: Vigabatrin, but not gabapentin or topiramate, produces concentration-related effects on enzymes and intermediates of the GABA shunt in rat brain and retina. *Epilepsia* 2003; 44: 886–892.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

*Prof. Dr. med. Hilmar Prange, Göttingen
hilmarprange@gmx.de*

UAW – Aus Fehlern lernen: Hämolyse durch Rasburicase (Fasturtec®)

Zu den Aufgaben der AkdÄ gehören die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Viele Meldungen beziehen sich auf im Prinzip vermeidbare, aber dennoch immer wieder vorkommende UAW. Um aus Fehlern zu lernen, möchte die AkdÄ Sie über einen solchen Fall informieren.

Rasburicase ist ein rekombinantes Uraoxidase-Enzym und als *Fasturtec®* im Handel. Es ist zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe einer akuten Hyperurikämie, um ein akutes Nierenversagen bei Patienten mit hämatologischen Malignomen mit hoher Tumorlast und dem Risiko einer raschen Tumorlyse oder -Verringerung nach Beginn der Chemotherapie zu verhindern. Es kann zur Methämoglobinbildung führen und ist bei bekanntem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) -Mangel kontraindiziert (1).

Folgender *Fall* wurde der AkdÄ berichtet:

Eine 33-jährige Patientin wurde wegen eines nephrotischen Syndroms (Proteinurie (5,9 g/24Std.) bei chronischer Niereninsuffizienz St. III (Krea 1,5 mg/

dl) und bekanntem Diabetes Typ 1 zur Nierenbiopsie stationär aufgenommen. In der Biopsie fand sich eine diabetische Nephropathie mit deutlicher interstitieller Fibrose. Der entgleiste Blutdruck (205/105 mm Hg) wurde durch einen Clonidin/Dihydralazinperfusor gesenkt.

Bei einer Hyperurikämie (Harnsäure 9,9 mg/dl) wurde *Rasburicase* (*Fasturtec®*) 1,5 mg i.v. verabreicht. Es kam zu einer massiven Hämolyse mit Hb-Abfall von 12,4 auf 7 g/dl, LDH maximal 1.900 U/l, Haptoglobin < 0,32 g/l (normal 0,3–2,0 g/l). Die Nierenfunktion verschlechterte sich, die Patientin musste zwischenzeitlich dialysiert werden. Es trat eine neurologische Symptomatik mit Tetraparese, Schluckstörungen, Desorientiertheit und Eintrübung auf. Ursache war eine extrapontine Myelinolyse. Als Restzustand nach Besserung der übrigen Symptome verblieb eine ausgeprägte Antriebslosigkeit, eine stark eingeschränkte Kontaktfähigkeit. Stand und Gang waren alleine vor Entlassung nicht möglich.

Als Ursache der Hämolyse wurde ein bis dahin nicht bekannter Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) -Mangel diagnostiziert. Als mutmaßlicher

Auslöser muss wohl die *Rasburicase* angesehen werden. Dieser Verlauf ist umso tragischer, als für die *Rasburicase* keine eindeutige Indikation bestand.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird oder aus der AkdÄ-Internetpräsenz abrufbar ist.

Über www.akdae.de besteht auch die Möglichkeit, einen UAW-Verdachtsfall online zu melden.

Literatur

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Fasturtec®". Stand: März 2009.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@alicepark.de*

Leberschäden oder Leberversagen unter Pharmakotherapie – Praktische Hinweise zur Risikominimierung

Fallbericht eines Leberversagens mit Todesfolge unter tuberkulostatischer Therapie:

Bei einer 73-jährigen Patientin war eine tuberkulostatische Therapie eingeleitet worden. Die übergewichtige Frau, die an Diabetes mellitus litt, hatte sich wegen rezidivierendem Husten und Nachtschweiß vorgestellt. Radiologisch hatten sich Ober- und Mittellappeninfiltrate gezeigt. Angesichts eines positiven Quantiferontests bei tuberkulose-negativem Sputum wurde eine Vierfachtherapie mit INH, Rifampicin, Pyrafat und Petetra eingeleitet. Wegen der Anamnese einer Makuladegeneration wurde Letzteres im Verlauf abgesetzt. Offensichtlich profitierte die Patientin zunächst klinisch wie auch radiologisch von der Therapie. Allerdings entwickelte sie 8 Wochen nach Einleitung der Therapie ein Leberversagen und verstarb an den Folgen trotz intensiver Therapie.

Leberfunktionsschäden gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Pharmakotherapie und werden folgerichtig in der Mehrheit der Beipackzettel und Fachinformationen erwähnt. Vielleicht gerade daher werden Warnhinweise auf eine potentielle Hepatotoxizität überlesen und Anzeichen eines schwerwiegenden Leberschadens mit großer Latenz und zu spät bemerkt. Wie kann man einfach, praktisch und preiswert das Risiko deutlich verringern?

Pharmaka können grundsätzlich durch zwei unterschiedliche Mechanismen einen Leberzellschaden hervorrufen. Die direkte Toxizität kann dosisabhängig oder – und zwar nicht selten – dosisunabhängig sein. Zudem kann ein Medikament durch Induktion beispielsweise immunologischer oder biochemischer Transformationen indirekt zu einer Leberzellschädigung führen, die dann in der Regel durch eine Hepatitis vermittelt wird. Die Pathomechanismen sind für einige populäre Medikamente detailliert untersucht worden. Dazu gehören auch

tuberkulostatische Medikamente wie INH und Rifampicin. Die Prädisposition eines Patienten kann durch pharmakogenetische und immungenetische Faktoren bedingt sein. Auch die zunehmende Multimorbidität und unübersichtliche Medikamentenanamnese unserer Patienten erschwert die individuelle Risikoabschätzung.

Leberzellschäden sind einfach zu erkennen, insbesondere unter einer neu eingestellten Pharmakotherapie. Es besteht kein offensichtliches Gegenargument, bei einem Patienten vor einer Pharmakotherapie drei einfache und preiswerte Tests durchzuführen: die ALAT bzw. GPT- und gamma-GT-Aktivitäten und den Bilirubinspiegel im Serum. Die GPT zeigt dabei die hepatozelluläre Nekrose, die Gamma-GT die gerade bei einer Pharmakotherapie sehr wichtige Galletransportfunktion und Bilirubin die Leberzellfunktion an. Andere Werte sind hier zunächst vollkommen entbehrlich, insbesondere durch die heute etablierte Standardisierung und hohe Laborqualität. Damit wäre „der Nullwert“ erhoben, dessen Veränderung einen etwaigen Leberzellschaden unter Pharmakotherapie erkennen hilft. Sollten sich hier Pathologika zeigen, ist ohnehin schon eine erhöhte Aufmerksamkeit notwendig. Selbstverständlich hat dann auch eine differenzialdiagnostische Abklärung zu erfolgen. Nach Einleitung einer Pharmakotherapie ist ebenfalls die Kontrolle genau dieser oben erwähnten drei Werte ausreichend. Sollten hier Pathologika auftreten, ist ein Kausalzusammenhang zur eingeleiteten Pharmakotherapie zumindest wahrscheinlich. Darüber hinaus gehende Untersuchungen sollten mit einem Gastroenterologen abgestimmt werden. Schwierig kann die Einschätzung eines Leberzellschadens dann werden, wenn Polypragmasie und Multimorbidität aufeinander treffen.

Eine programmierte, vom „Bauchgefühl“ unabhängige Kontrolle ist grundsätzlich zu bevorzugen. Leberschäden

gleich welcher Pathogenese sind häufig klinisch inapparent und nur durch Labordiagnostik oder Histologie erkennbar. Die Qualität des Pharmakons, die geplante Therapiedauer und das Risikoprofil des Patienten bestimmen das individuelle Kontrollprogramm. Unsere Patienten werden immer älter und die Behandlungssituation immer komplexer, wobei ein Risikoprofil durchaus grundsätzlich abschätzbar ist. Aus diesen Variablen ergibt sich eine Richtschnur im Sinne einer risikoadaptierten Analyse der zuvor beschriebenen Laborparameter (Tabelle 1).

Die Analyse vor Therapiebeginn sollte im Idealfall maximal 4 Wochen vorher erfolgen und zwischen 1–12 Wochen nach Therapieende.

Eine weitere grundsätzliche Frage ist die Aussagekraft der „Höhe“ der Leberwerte und die Konsequenz, ggf. das Absetzen einer Pharmakotherapie. Eine Erhöhung des Bilirubinspiegels im Serum deutet – vergleichbar mit dem Kreatininspiegel – immer auf einen schwerwiegenden Leberzellschaden hin. Die einzige relevante Ausnahme bildet der Morbus Meulengracht-Gilbert. Bei erhöhtem Bilirubinspiegel muss eine differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen. Anders verhält es sich mit den sogenannten „Transaminasen“, hier der ALAT/GPT- und der Gamma-GT-Aktivität im Serum. Selbst geringe Erhöhungen können einen schwerwiegenden Leberzellschaden anzeigen, wenn beispielsweise bei einer unerkannten Leberzirrhose weniger Lebergewebe zerstört wurde. Praktisch gesehen ist nicht die Höhe der Aktivität sondern die Veränderung über die Zeit von Bedeutung – daraus ergibt sich die Wichtigkeit den „Nullwert“ zu Beginn der Therapie zu bestimmen. Eine bis zu zweifache Erhöhung dreistelliger GPT-Werte bei einer alkoholinduzierten Lebererkrankung kann klinisch von geringer Relevanz sein gegenüber einer erstmals gemessenen GPT-Erhöhung im zweistelligen Bereich. Hier ist meistens

Tabelle 1: Risikoadaptierte Analyse

	Kurzzeittherapie (< 7 Tage)	Therapiekurs (< 6 Monate)	limitierte Intervalltherapie	Langzeittherapie
Risikogruppe I kein Patientenrisiko	– vor Therapie – einmalig nach Therapie	– vor Therapie – alle 4–6 Wochen	– vor Therapie – einmalig nach 4–6 Wochen, dann – alle 3–6 Monate	– vor Therapie – einmal nach 4–6 Wochen, dann – alle 6–12 Monate
Risikogruppe II Alter > 65 Jahre, Adipositas	– vor Therapie – einmalig nach Therapie	– vor Therapie – alle 4–6 Wochen*	– vor Therapie – alle 4–6 Wochen*	– vor Therapie – einmal nach 4–6 Wochen, dann – alle 6–12 Monate
Risikogruppe III Alkohol, Adipositas, bestehende Pharmako- therapie, erhöhte Leberwerte	– vor Therapie – alle 3–6 Monate	– vor Therapie – alle 4–6 Wochen*	– vor Therapie – alle 4–6 Wochen*	– vor Therapie – alle 3 Monate*

*ggf. öfter

eine kurzfristige Kontrolle angezeigt. Weitere diagnostische Schritte zur Bestimmung der Leberfunktion und Krankheitsaktivität, auch invasive Methoden wie eine Leberbiopsie können dann indiziert sein.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Ulrich Treichel, Hamburg
ulrich.treichel@t-online.de*

FAZIT

Leberschäden unter einer Pharmakotherapie sind durch einfache und preiswerte Labordiagnostik leicht erkennbar. Schwerwiegende oder gar tödliche Folgen können so abgewendet werden.

Zitate

Impfung gegen das Rotavirus

Die Novemberausgabe des NEJM bringt eine Publikation (1), die sich unter dem verheißungsvollen Titel – „Defeating Rotavirus?“ – vehement für die Impfung aller Säuglinge gegen Rotaviren einsetzt. Sie verweist in diesem Zusammenhang auf eine entsprechende Impfempfehlung einer Expertengruppe der WHO, die eine solche globale Impfempfehlung im April 2009 veröffentlicht hat. In unserer Zeitschrift AVP wurde im April 2006 (Band 33, Seite 34) und im Juli 2008 (Band 35, Seite 80) auf die Vorzüge dieser Impfung verwiesen.

Beeindruckende Erfolge konnten in den USA, Lateinamerika, Australien und einigen Ländern Europas – die Impfung wurde hier in das nationale Impfprogramm aufgenommen – erzielt werden. Bereits kurze Zeit nach Einführung der Impfung – nach etwa zwei Jahren – kam

es zu einer 67 %igen Reduktion der Rotavirus-bedingten, zumeist schweren bzw. lebensbedrohlichen Durchfallerkrankungen. Besonders dringend sei diese Impfung für Säuglinge in Afrika und Asien, weil in diesen Regionen 86 % der Todesfälle den Rotavirus-Infektionen anzulasten seien. Die (leider kostspielige) Impfung sei für die Kinder dieser Entwicklungsländer lebensrettend.

Wie steht es um die Rotavirusimpfung in Deutschland? Die Ständige Impfkommission (STIKO) konnte sich bis heute (November 2009) zu keiner Empfehlung dieser Impfung durchringen. Einzelne Bundesländer wie der Freistaat Sachsen, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern haben eine Rotavirus-Impfempfehlung ausgesprochen und die Impfung in ihren Impfplan aufgenommen. Es ist zu hoffen, dass auch die

STIKO bald eine solche Impfempfehlung beschließt.

Literatur

1. Danchin MH, Bines JE: Defeating rotavirus? The global recommendation for rotavirus vaccination. *N Engl J Med* 2009; 361: 1919–1921.

Der Autor hat Vortragshonorare von den Firmen GSK, SPMSD und Wyeth erhalten.

*Prof. Dr. med. B. Schneeweiß, Berlin
schneeburk@gmx.de*

Zur Sicherheit der Impfung gegen Humanes Papilloma-Virus (HPV)

In unserer Schwesterzeitschrift „Prescrire international“ erschien eine aktuelle Zusammenfassung (1) zur Nebenwirkungs-Problematik dieser Impfung. Hierbei wurden die Pharmakovigilanzdaten des Jahres 2008 für die Impfung gegen Typ 6, 11, 16 und 18 (Gardasil®) und den Typ 16 und 18 (Cervarix®) ausgewertet. Der **Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé** wurden 700 Berichte zu Gardasil® übermittelt, die sich auf den Zeitraum von November 2006 bis Juni 2008 beziehen. In 86 % der Fälle handelte es sich um harmlose Nebenwirkungen wie Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber oder eine vasovagale Synkope. Es wurden wenige Fälle von Urtikaria und Lymphadenopathie berichtet. Einige Fälle von Autoimmunerkrankungen, Arthritis, Thrombozytopenie wurden ebenfalls genannt. Die Zahl blieb aber unter der allgemein in dieser Bevölkerungsgruppe und in diesem Alter zu erwartenden Zahl.

Das **US-Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** erhielt 10.326 Berichte zu Gardasil® zwischen Juni 2006 und August 2008. Es wurden Fälle von Guil-

lain-Barré-Syndrom berichtet, doch war deren Frequenz nicht größer, als dies auch in einer ungeimpften Population zu erwarten wäre. Aus **Australien** wurde zu Gardasil® berichtet, dass bei 270.000 Dosen sieben Fälle von Anaphylaxie auftraten, fünf davon bei der ersten Dosis. Es trat aber kein anaphylaktischer Schock auf.

Die **britische Regulierungsbehörde (MHRA)** berichtete über die Impfung gegen Papilloma-Virus Typ 16, 18 (Cervarix®). Hier lagen 789 Berichte vor, die sich auf den Zeitraum vom 14.04.2008 bis zum 14.01.2009 beziehen. Insgesamt werden 1.848 Nebenwirkungen berichtet. Es handelte sich um Reaktionen an der Injektionsstelle, fünf allergische Reaktionen, meist Hautausschläge, und fünf anaphylaktische Reaktionen. Es wurden 113 Fälle von Synkopen beschrieben.

Literatur

1. Adverse effects of papillomavirus vaccines: pharmacovigilance data in 2008. Prescrire Int 2009; 18: 163.

FAZIT

Prescrire international fasst zusammen:

1. Verschiedene Untersuchergruppen haben Übersichten zu den Nebenwirkungen der HPV-Impfung herausgegeben. Diese Berichte beziehen sich im Wesentlichen auf lokale Reaktionen, Synkopen und einige wenige allergische Reaktionen.
2. Die Frequenz von Nebenwirkungen erscheint niedrig und entspricht dem, was bei anderen bekannten Standard-Impfungen auftritt. Es wurden keine unerwarteten ernstesten Nebenwirkungen berichtet.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

Hö

Zur Behandlung der idiopathischen Fazialisparese

Wir hatten 2008 über die idiopathische Fazialisparese berichtet und zusammengefasst festgestellt (1): „Bei der idiopathischen Form gibt es Hinweise auf eine virale Genese, dennoch kann z. Z. bei kontroverser Datenlage nur die kurzfristige Prednisolon-Medikation empfohlen werden, nicht hingegen die zusätzliche virustatische Therapie“.

Nun sind zu diesem Thema nahezu zeitgleich zwei Metaanalysen in renommierten Zeitschriften (JAMA, BMJ) erschienen, die zu unterschiedlichen Ergebnis-

sen kamen (2;3). Während de Almeida et al. (2) schreiben: „Antivirale Substanzen, zusätzlich zu Corticosteroiden gegeben, dürften mit einem zusätzlichen Nutzen verbunden sein (Antiviral agents, when administered with corticosteroids, may be associated with additional benefit)“ schreiben Quant et al. (3): „Diese Studie unterstützt nicht die Routine-Verwendung von antiviralen Substanzen bei der Bell'schen Parese. (This study does not, therefore, support the routine use of antivirals in Bell's palsy)“. Wir haben uns die Arbeiten unter methodischen Aspek-

ten angesehen, die möglicherweise zu den unterschiedlichen Aussagen geführt haben und kommen zu folgender Sicht:

In BMJ (3) wurden 6 Studien mit 1.145 Patienten (574 nur Steroide, 571 Steroide plus Virustatika) einbezogen. Es erfolgte in jeder Studie ein direkter Vergleich Monotherapie versus Kombinationstherapie. Das methodische Vorgehen war aus unserer Sicht immer adäquat (nur 1 Studie war nicht verblindet). Das negative Gesamtergebnis lässt sich für uns gut nachvollziehen.

In JAMA (2) wurden 18 Studien mit 2.786 Patienten einbezogen (dabei sind auch 5 Studien, die im BMJ ausgewertet wurden). Das Resultat in JAMA wird dadurch verwässert, dass in 8 Studien lediglich Corticosteroide versus Plazebo verglichen wurden ohne Einbeziehung der Virustatika. Außerdem wurden Studien bewertet, die problematisch waren (unausgewogene Gruppenbildung, unzureichend beschriebene Statistik). Um einige der daraus resultierenden Probleme zu minimieren, haben die Autoren in einer Tabelle vier Gruppen (primary outcome) gebildet. In unserem Kontext interessiert eigentlich allein die letzte Gruppe (Virustatika plus Corticosteroide versus Corticosteroide allein): Hier gab es nur eine grenzwertige Signifikanz: RR = 0,75 (95 % CI = 0,56 – 1,00), p = 0,05. Das kommt dem klaren BMJ-Ergebnis:

RR = 1,50 (0,83 – 2,69), p = 0,18 schon näher.

Literatur

1. Vogel H-P: Die Behandlung der idiopathischen Fazialisparese - heute. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 113–115.

2. de A, Jr., Al KM, Guyatt GH et al.: Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell palsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302: 985–993.

3. Quant EC, Jeste SS, Muni RH et al.: The benefits of steroids versus steroids plus antivirals for treatment of Bell's palsy: a meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3354.

FAZIT

Wir halten die BMJ-Aussage (3) für relevant und klinisch nützlich. Man sieht, welche Fußangeln Meta-Analysen haben können. Es kann also bei unserer Aussage vom November vergangenen Jahres bleiben (1), dass nur die kurzfristige Prednisolon-Medikation empfohlen werden kann, nicht hingegen die zusätzliche virustatische Therapie.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

In eigener Sache

3. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

19./20. Juni 2010 – Berlin – Hotel Maritim proArte

Kongressleitung: Prof. Dr. Daniel Grandt (Saarbrücken)

Veranstalter: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),
Institut für Arzneimitteltherapiesicherheit (IATS), Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Themen sind u. a.:

- **Bilanz des bisherigen und Vorstellung des neuen Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland 2010–2012**
Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
- **Die PRISCUS-Liste: potentiell inadäquate Arzneimittel bei älteren Patienten in Deutschland**
P. Thürmann, Wuppertal
- **Applikationsfehler bei parenteralen Arzneimitteln in der Intensivmedizin: Prospektive Studie in 27 Ländern**
A. Valentin, Wien
- **Medication safety as a priority in hospitals in the U.S.A**
P. Glassman, Los Angeles
- **Care for better - Improving medication safety in long term care in the Netherlands**
M. Wigboldus, Utrecht
- **Arzneimitteltherapiesicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit**
C. Schaefer, Berlin
- **AMTS in der Intensivmedizin: Konsens zur farblichen Kennzeichnung von Arzneimitteln in Spritzen**
G. Sybrecht, Homburg
- **Teilen von Tabletten: Risiken, Fehler und Patientenakzeptanz**
W. Haefeli, Heidelberg

Weitere Informationen unter: www.kongress-patientensicherheit.de