



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 Verlagsgesellschaft mbH,
Postfach 19 01 30, D-53037 Bonn,
E-Mail: avp@triplempr.de, Telefax: 0228/2245 11
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 2013



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

Das aktuelle Thema

Biomarker in der Onkologie Seite 26

Therapie aktuell

Aktuelles zur Fibrinolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall –
Zeitfenster und Alter der Patienten Seite 28

Die Chronische Prostatitis (CP) Seite 30

Die Therapie der Dysmenorrhoe Seite 31

Welchen Nutzen hat eine Therapie
oder – Die perfekte Kunst der Desinformation Seite 34

Allergische Rhinitis Seite 36

Lichen planus – Erkennung und Behandlung – heute Seite 39

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Statine und Diabetes – Neues von JUPITER Seite 41

Neue Arzneimittel

Xalkori® (Crizotinib) Seite 43

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Tödliche Agranulozytose unter Novaminsulfon – aus Fehlern lernen Seite 45

Zitate

Neue STIKO-Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Meningokokken Seite 46

Aus der Praxis – Für die Praxis

Wie lange soll man bei einer akuten Pyelonephritis der Frau antibiotisch behandeln? Seite 47

In eigener Sache

Terminankündigung Seite 48

Biomarker in der Onkologie¹

„Biomarker“ sind eigentlich nichts Neues in der Medizin: Seit der Antike orientieren Ärzte sich bei der Diagnose von Krankheiten an feststellbaren biologischen Besonderheiten. Ein Beispiel ist die Harnanalyse, bei der die Heilkundigen aus Farbe, Geruch und Geschmack des Urins auf bestimmte Krankheiten und deren Verlauf schließen konnten (1). Heute werden Biomarker definiert als Merkmale, die objektiv gemessen und bewertet werden können und entweder auf einen normalen biologischen oder krankhaften Prozess im Körper oder auf das Ansprechen auf eine Therapie hinweisen (2).

Die Bestimmung von Biomarkern ist bei bösartigen Krankheiten ein fester Bestandteil von Diagnose und Behandlung. So gehört es beispielsweise seit Langem zur Diagnose des Brustkrebs, den Östrogenrezeptorstatus des Tumors zu bestimmen, um die geeignete Therapie auszuwählen.

Nun hat es die Entwicklung neuer Technologien in den letzten Jahren ermöglicht, eine Vielzahl von krebsauslösenden Veränderungen im Genom von Tumorzellen zu beschreiben und neue Erkenntnisse über die Vermehrung und das Wachstum von bösartigen Zellen zu erlangen (4). Sie bieten Ansatzpunkte für neue Therapien, die in diese Vorgänge gezielt eingreifen sollen und nicht – wie herkömmliche Chemotherapien – unspezifisch auch gegen die gesunden Zellen des Körpers wirken. Die (molekular-)biologischen Erkenntnisse der letzten Jahre waren darüber hinaus Grundlage für die Entwicklung von Biomarkern, die als Indikatoren zur Beurteilung des Ansprechens auf zielgerichtete Wirkstoffe benutzt werden können (3).

Mit diesen Entwicklungen wird die Hoffnung auf eine sogenannte individualisierte Therapie verknüpft. Damit eine

auf Biomarkern basierende, „zielgerichtete“ Behandlung von Tumorerkrankungen Verbesserungen für den Patienten bringt, sind aber verschiedene Voraussetzungen erforderlich (3). Hierzu zählen vor allem fundierte wissenschaftliche Kenntnisse über die molekularen Zielstrukturen und gestörten Signalwege in Tumorzellen sowie aussagekräftige und validierte Biomarker. Im Folgenden zeigen wir daher anhand von Beispielen die Bedeutung von Biomarkern für die Arzneimittelsicherheit, diskutieren ihren Stellenwert bei der Entwicklung von Therapiestrategien und skizzieren abschließend, welche besonderen Anforderungen an ihre Validierung zu stellen sind.

Biomarker und Arzneimittelsicherheit

Eine wichtige Rolle können Biomarker dabei spielen, die Toxizität eines Arzneimittels beim einzelnen Patienten abzuschätzen. So kommen einige Gene für metabolisierende Enzyme in verschiedenen Varianten in der Bevölkerung vor. Bei Trägern mancher Varianten kann es zur Kumulation oder zum Wirkungsverlust von Arzneimitteln kommen (9).

Ein Beispiel dafür ist das Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT), das an der Metabolisierung von Mercaptopurin beteiligt ist (10). Mercaptopurin ist ein Zytostatikum, das bei der Behandlung von Leukämien eingesetzt wird. Genetische Varianten im TPMT-Gen führen bei etwa zehn Prozent der Bevölkerung zu einem Enzym mit deutlich herabgesetzter Aktivität, bei 0,3 Prozent gar zu einem Fehlen des Enzyms. Patienten mit einem TPMT-Mangel können besonders empfindlich gegenüber Mercaptopurin sein und dazu neigen, rasch nach Beginn der Therapie eine Knochenmarksuppression zu entwickeln (10). Von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde

(Food and Drug Administration, FDA) wird deshalb bei Patienten mit einer fehlenden TPMT-Enzymaktivität eine Dosisreduktion von Mercaptopurin empfohlen (11).

Biomarker-basierte Therapiestrategien

Auch erfolgreiche, auf Biomarkern basierende Therapiestrategien sind entwickelt worden. Geradezu als Modell kann hier die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib gelten. Der CML liegt eine Translokation zugrunde, die als erste spezifische genetische Veränderung bei einer Tumorerkrankung bereits 1960 beschrieben wurde (3, 8). Bei diesem Transfer eines Abschnitts von Chromosom 9 auf Chromosom 22 entsteht das sogenannte Philadelphia-Chromosom und damit auch das BCR-ABL-Fusionsgen. Dessen Genprodukt, eine Tyrosinkinase, verursacht unkontrolliertes Zellwachstum und verzögert den programmierten Zelltod der betroffenen Zelle. Unter der Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib sterben nun die Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämiezellen ab. Mit Imatinib kann die CML in vielen Fällen möglicherweise sogar kurativ behandelt werden. Bei Patienten, die nicht auf Imatinib ansprechen, wurden Mutationen des BCR-ABL-Gens entdeckt, die verhindern, dass Imatinib an die Tyrosinkinase bindet. Für sie wurden mittlerweile zwei neue Tyrosinkinase-Hemmstoffe zugelassen: Dasatinib und Nilotinib.

Eine solche Erfolgsgeschichte ist bisher allerdings die Ausnahme. Das bessere

¹ Dieser Artikel ist eine leicht gekürzte und überarbeitete Version der Publikation: Schott G, Ludwig WD: Biomarker in der Onkologie. Gen.ethischer Informationsdienst 2012; Nr. 213: 7–10

Verständnis ihrer molekularen Pathogenese hat bisher zwar bei einigen wenigen Tumorerkrankungen Fortschritte in der Behandlung gebracht, der erhoffte Durchbruch ist aber ausgeblieben (siehe Kasten: Biomarker-basierte Behandlungsstrategien).

Dass auf Biomarkern basierende Behandlungsstrategien bisher nur sehr selten zu für Patienten spürbaren, therapeutischen Verbesserungen geführt haben, hat verschiedene Gründe: Zum Einen weisen Tumorerkrankungen meist mehrere genetische Veränderungen auf (5, 6). Die genetische Instabilität der Zellen führt zur genetischen Heterogenität von verschiedenen Tumorzell-Populationen im einzelnen Tumor. Eine einzige Biopsie, heute Standard bei der Diagnose von Krebserkrankungen und Grundlage für Therapieentscheidungen, kann somit nicht als repräsentativ für genetische Veränderungen des gesamten Tumors gelten (5). Außerdem sind Tumorzellen mit sehr variablen Reaktionsmöglichkeiten ausgestattet, die es ihnen erlauben, die medikamentöse Ausschal-

tung einer onkogenen Zielstruktur zu kompensieren oder zu umgehen. In zukünftigen klinischen Studien muss deshalb geprüft werden, wie die neuen „zielgerichteten“ Arzneimittel mit weiteren therapeutischen Strategien sinnvoll verbunden werden können (3,4).

Auch die Hoffnung auf eine nebenwirkungsarme Therapie mit „zielgerichteten“ Wirkstoffen hat sich bisher nicht erfüllt. Da den Signalwegen beziehungsweise Stoffwechselfvorgängen, gegen die sie sich richten, auch in gesunden Zellen mitunter große Bedeutung zukommt, können zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten (7).

Biomarker und ihre Evaluation

Grundsätzlich gilt: Sollen Biomarker dazu beitragen, Patientengruppen zu identifizieren, die von einem Arzneimittel profitieren, sind angemessene Studienprotokolle und mehr als bisher die Identifizierung und Validierung geeigneter Biomarker erforderlich. Als Beleg für die klinische Relevanz von Biomar-

kern für Therapieentscheidungen muss gezeigt werden, dass anhand des Biomarkers unterschiedliche Patientengruppen identifiziert werden können, für die unterschiedliche Therapien empfohlen werden.

Retrospektive Analysen von gut durchgeführten prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien können dazu beitragen, relativ schnell Patientengruppen zu identifizieren, die von einer Behandlung profitieren (13). Auf diese Art wurden beispielsweise beim kolorektalen Karzinom und beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom die relevanten Biomarker für eine Behandlung mit Cetuximab und Panitumumab identifiziert. Optimal für die Validierung von Biomarkern sind jedoch prospektive, kontrollierte Studien. Soll verhindert werden, dass unzureichend geprüfte, kostenintensive diagnostische und therapeutische Verfahren vorschnell in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden, sind sie unverzichtbar (18). Im letzten Jahrzehnt wurden nach der Zulassung „zielgerichteter“ Wirkstoffe in der Onkologie

Biomarker-basierte Behandlungsstrategien

Trastuzumab

Der monoklonale Antikörper wird zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt, wenn der Wachstumsfaktor-Rezeptor HER 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) überexprimiert ist. Eine HER2-Überexpression wird bei etwa 15–25 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom nachgewiesen und ist mit einer ungünstigen Prognose ver-

bunden. Trastuzumab blockiert den Rezeptor und damit das von ihm ausgehende Wachstumssignal. Nach einer operativen Entfernung des Tumors kann die Gabe von Trastuzumab das Gesamtüberleben der Patientinnen verbessern und das krankheitsfreie Intervall verlängern. Allerdings profitiert ungefähr die Hälfte der Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor

nicht von der Therapie mit Trastuzumab. Ein Biomarker, mit dem diese Patientinnen identifiziert werden könnten, fehlt bislang. Auch andere wichtige Fragen zur Therapie mit Trastuzumab sind offen, etwa nach dem optimalen Zeitpunkt für den Therapiebeginn, die am besten geeigneten zytostatischen Kombinationspartner und die erforderliche Dauer der Behandlung (22).

Gefitinib

Der Tyrosinkinase-Hemmer wurde 2004 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen. Die Ergebnisse klinischer Studien, in denen Gefitinib ohne vorherige molekulargenetische Charakterisierung des Tumors eingesetzt worden war, enttäuschten zunächst. In weiteren Untersuchungen konnte aber nachgewiesen werden, dass besonders

Patienten, deren Tumorzellen aktivierende Punktmutationen oder Deletionen im Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) aufweisen, von einer Therapie mit Gefitinib profitieren. Heute können anhand des Biomarkers etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten identifiziert werden, die auf die Therapie besser ansprechen und deren Überleben – vermutlich – verlängert

werden kann (22, 23). Ähnliches gilt für den Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, der ebenfalls die Signalübertragung über den EGFR in der Zelle verhindert. Derzeit laufende, prospektive klinische Studien werden zeigen, ob sich die vorwiegend bei asiatischen Patienten beobachteten Ergebnisse zur besseren Wirksamkeit von Gefitinib und Erlotinib im Vergleich zu herkömmlichen Chemotherapien auch bei europäischen Patienten bestätigen.

häufig alle Patienten mit diesen sehr teuren Arzneimitteln behandelt, obwohl sie nur einer kleinen Untergruppe einen Nutzen brachten (19).

Für prospektive, kontrollierte Studien wurden verschiedene Versuchsanordnungen vorgeschlagen (13–15):

- Beim unselektierten Design werden Patienten unabhängig vom Biomarker in eine Studie eingeschlossen. Anhand des Biomarkers werden sie dann zwei Gruppen zugeordnet: Biomarker-positiv (A) und Biomarker-negativ (B). In beiden Gruppen bekommen sie nach dem Zufallsprinzip Behandlung A oder Behandlung B zugeteilt.
- In manchen Situationen gibt es bereits Daten dafür, dass der Nutzen einer Therapie auf eine bestimmte Patientenuntergruppe begrenzt ist, die anhand eines Biomarkers identifiziert werden kann. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für die Verwendung des enrichment- oder targeted design, in der nur Biomarker-positive Patien-

ten verschiedenen Therapien zugeordnet werden. Hierbei besteht allerdings das Risiko, dass das Arzneimittel auch in Biomarker-negativen Untergruppen wirkt. Da das aber nicht untersucht wird, kann das enrichment design zur Folge haben, dass einige Pati-

enten eine besser wirksame Therapie nicht erhalten werden (16).

- Beim hybriden Design werden Patienten zufällig entweder einem experimentellen Studienarm oder einem Kontrollarm zugeordnet. Im experimentellen Studienarm werden Biomarker verwendet, um den Patienten eine Therapie zuzuordnen, im Kontrollarm nicht.

FAZIT

Wir dürfen das Ziel einer besseren, am individuellen Patienten und seinen Bedürfnissen orientierten Medizin durch die Überbetonung spezifischer biologischer und molekularer Krankheitsfaktoren nicht aus dem Blick verlieren. Die „individualisierte“ Medizin will „die richtige Behandlung den richtigen Patienten zur richtigen Zeit“ zukommen lassen (21). Gutes ärztliches Handeln erfordert jedoch seit jeher, dass die individuellen Besonderheiten eines Patienten und die konkrete Behandlungssituation berücksichtigt werden. Insofern ist auch die „individualisierte“ Medizin prinzipiell nichts Neues.

Literatur

Das umfassende Literaturverzeichnis kann unter Gisela.Schott@akdae.de abgerufen werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*Dr. med. Gisela Schott, Berlin
Gisela.Schott@akdae.de*

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

Therapie aktuell

Aktuelles zur Fibrinolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall – Zeitfenster und Alter der Patienten

In ihrer bahnbrechenden Arbeit zeigten Hacke et al. (1), dass das Zeitfenster zur fibrinolytischen Behandlung (mit einem gentechnisch hergestellten rekombinanten Gewebsplasminogenaktivator, rt-PA) für den akuten ischämischen Schlaganfall bei Patienten zwischen 18 und 80 Jahren von 3 auf 4,5 Stunden verlängert werden kann. Wir haben ausführlich darüber berichtet (2). Nun gibt es eine neue Studie.

Third International Stroke Trial (IST-3)
In IST-3 werden nun substantiell neue Daten geliefert, die sowohl das Zeitfenster als auch das Alter der Patienten betreffen (3).

An dieser Studie waren 3.035 Patienten aus 156 Kliniken und 12 Ländern (Großbritannien, Österreich, Belgien, Schweiz, Norwegen, Schweden, Australien, Italien, Portugal, Polen, Kanada und Mexiko) beteiligt. Die Basisdaten werden in Tabelle 1 dargestellt.

Die Studie erfolgte unverblindet. Randomisiert wurde nach „Kontrollgruppe“ (zentrenübliche Behandlung, „effektive stroke unit care“, unter Vermeidung eines rt-PA) versus Komedikation mit einem rt-PA (Alteplase, Actilyse®; 0,9 mg/kg i.v., maximal 90 mg). Der primäre Endpunkt wurde mit der Oxford Handicap Scale (OHS), einer modifizierten

Rankin-Skala, erfasst: OHS 0 = keine Symptome; OHS 1 = geringe Symptome, die die Lebensweise nicht beeinflussen; OHS 2 = geringe Behinderung, die zu einigen Restriktionen in der Lebensweise führt; OHS 3 = mäßige Behinderung mit Symptomen, die die Lebensweise deutlich einschränken und eine unabhängige Existenz verhindern; OHS 4 = schwerere Behinderung mit Symptomen, die eine unabhängige Lebensweise verhindern, aber noch ohne ständige Pflege; OHS 5 = schwere Behinderung, vollständige Pflege über 24 Stunden erforderlich; OHS 6 = Tod; zusammengefasst: OHS 0, 1 und 2 = funktionell selbständig; OHS 3, 4 und 5 funktionell abhängig (4).

Tabelle 1: Basisdaten der IST-3 Population

Geschlecht Frauen 52 %, Männer 48 %
Altersgruppen 18–80 Jahre: 47 %, 81–90 Jahre: 46 %, > 90 Jahre: 7 %
NIHSS 0–5: 20 %, 6–10: 28 %, 11–15: 20 %, 16–20: 18 %, > 20: 14 %
Vorhofflimmern 30 %
Thrombozytenaggregationshemmer in den letzten 48 Stunden 51 %
Systolischer Blutdruck ≤ 143 mm Hg: 32 %, 144–164 mm Hg: 33 %, ≥ 165 mm Hg: 35 %
Diastolischer Blutdruck ≤ 74 mm Hg: 30 %, 75–89 mm Hg: 38 %, ≥ 90 mm Hg: 32 %
Zeit bis zur Randomisation 0–3,0 h: 28 %, 3,0–4,5 h: 39 %, 4,5–6,0 h: 33 %

NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)
43-Punkte-Skala; 0–42
(< 5 schwache Beeinträchtigung; ≥ 25 sehr schwere Beeinträchtigung)

Die wesentlichen Ergebnisse werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Im Unterschied zur eingangs erwähnten Studie (1) wurden in IST-3, insgesamt 33 % der Patienten noch 4,5 bis 6,0 Stunden nach dem Schlaganfall randomisiert und 53 % der Patienten waren älter als 80 Jahre. Durch Alteplase konnte die Mortalitätsrate innerhalb von sechs Monaten zwar nicht reduziert werden (in beiden Armen 27 %), aber die funktionelle Situation wurde leicht verbessert,

insbesondere in den Scores 1 und 2 der Oxford Handicap Scale. Besonders bemerkenswert ist, dass auch hochbetagte Patienten (> 80 Jahre) einen leichten funktionellen Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe hatten. Erwartungsgemäß traten unter Alteplase symptomatische intrakranielle Hämorrhagien wesentlich häufiger auf (7 %) als in der Kontrollgruppe (1 %).

Dessen ungeachtet gilt natürlich nach wie vor: Je früher lysiert wird, umso

Tabelle 2: Third International Stroke Trial, IST-3 (modifiziert nach 3)

3.035 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (TACI 43 %, PACI 38 %, LACI 11 %, POCI 8 %) wurden randomisiert: Kontrollgruppe (n = 1.520) versus Alteplase (n = 1.515). Primärer Endpunkt: Anteil der überlebenden und unabhängigen Patienten (OHS = 0–2) nach 6 Monaten.				
Ereignis	Kontrolle %	Alteplase %	Odds Ratio (95 % CI)	P
OHS (0 + 1 + 2)	35	37	1,13 (0,95; 1,35)	0,181
OHS (0 + 1)	21	24	1,26 (1,04; 1,53)	0,018
Tod in den ersten 7 Tagen	7	11	1,60 (1,22; 2,08)	0,001
Tod zwischen 7 Tagen und 6 Monaten	20	16	0,73 (0,59; 0,89)	0,002
Symptomatische intrakranielle Hämorrhagie	1	7	6,94 (4,07; 11,8)	< 0,0001
Zerebraler Tod in den ersten 7 Tagen	6	10	1,76 (1,32; 2,34)	0,0001
Subgruppen				
OHS (0 + 1 + 2)	Patienten ≤ 80 Jahre	48,1	47,4	0,92 (0,67; 1,26)
	Patienten > 80 Jahre	23,5	27,3	1,35 (0,97; 1,88)

TACI: total anterior circulation infarct; PACI: partial anterior circulation infarct; LACI: lacunar infarct; POCI: posterior circulation infarct
OHS: Oxford Handicap Scale CI: Konfidenzintervall

FAZIT

Die funktionelle Situation wird auch bei Älteren und auch dann noch leicht verbessert, wenn eine intravenöse Fibrinolyse mit Alteplase bis zu 6 Stunden nach dem ischämischen Schlaganfall eingeleitet wird. Man muss die bisherigen Grenzwerte (4–5 Stunden, 80 Jahre) vielleicht doch nicht ganz so eng sehen, wie das bisher geschah.

besser ist die Situation für die Patienten (5).

Literatur

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008; 359: 1317–1329.
2. Meyer FP: Zeitfenster bei der Fibrinolyse des akuten ischämischen Schlaganfalls. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2009; 36: 103–106.
3. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM et al.: The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 2352–2363.

4. Bamford J, Sandercock P, Dennis M et al.: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project-1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid

haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 16–22.

5. Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al.: Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379: 2364–2372.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
Wanzleben-Börde
U_F_Meyer@gmx.de

Die Chronische Prostatitis (CP)

Einleitung/Definition

Die „Prostatitis“ repräsentiert eine heterogene Gruppe von entzündlichen Erkrankungen der Prostata, oft auch unter Mitbeteiligung von Nachbarorganen, wie Samenblasen und Harnröhre. Man könnte dies als männlichen Adnexitis bezeichnen (1).

Die Prostatitis gibt es nicht. Meist handelt es sich um einen Symptomenkomplex, der zur Bezeichnung „Prostatitis-Syndrom“ geführt hat. Inzwischen wurde dieser Begriff abgelöst durch eine Einteilung des Prostatitis-Syndroms durch das National Institute of Health, USA:

- I. Akute bakterielle Prostatitis (ABP): lokal entzündlicher Prozess mit systemischen Zeichen der Infektion
- II. Chronische bakterielle Prostatitis (CBP): chronische Infektion mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen.
- III. Chronisches Beckenschmerzsyndrom, „chronic pelvic pain syndrome (CPPS):
Keine nachweisbare Infektion.
A. Entzündliches CPPS: Leukozyten im Ejaculat, Exprimat und/oder Exprimat-Urin.
B. Nicht-entzündliches CPPS: Keine Leukozyten im Ejaculat., -Exprimat und/oder Exprimat-Urin.
- IV. Asymptomatische inflammatorische Prostatitis (AIP): Zufallsbefund bei Prostata-Probe-Exzision: bedarf keiner weiteren Diagnostik und Therapie.

Häufigkeit

Ca. 5–9 % der männlichen Bevölkerung sind weltweit von einer Prostatitis betroffen (2). CPPS macht mit etwa 90 % die Mehrzahl aller symptomatischen chronischen Prostatitis-Fälle aus (3).

Die CP bzw. das CPPS wird als urologisches Schmerzsyndrom oder anhaltendes Missbehagen in der Beckenregion definiert, begleitet von Harnwegsinfekten und/oder erektiler Dysfunktion anhaltend seit drei Monaten innerhalb eines Halbjahreszeitraumes.

Die CP/CPPS ist eine Ausschlussdiagnose, die nach Ausschluss einer aktiven Urethritis, eines urogenitalen Carcinoms, eines Harnwegsinfektes, einer Harnröhrenstriktur oder einer neurologischen Blasenfunktionsstörung erst dann so bezeichnet werden kann.

Die CP/CPPS kann, dies bedarf wohl kaum einer Erläuterung, die Lebensqualität erheblich mindern.

Ätiologie

Die Ätiologie der CP/ CPPS ist unklar und kann entzündliche Faktoren einschließen aber auch nicht-entzündlicher Natur sein (2). Als prädisponierende Faktoren gelten Vererbung, Infektion, Miktionsauffälligkeiten, intraprostatischer Reflux u. a.

Symptomatik und Palpationsbefund bei CP/CPPS (1)

Druckgefühl am Damm → Palpation nur z. T. schmerzhaft,

Dysurie/imperativer Harndrang → oft veränderte Konsistenz der Prostata, Parästhesien im Bereich des Nervus pudendus, gestörte Sexualfunktion

Welche Untersuchungen sind obligat?

1. Digitale rektale Palpation
2. Urinstatus + Urinkultur
3. Sonografie + sonografische Bestimmung des Restharn (RH)
4. Uroflowmetrie (Flußrate des Urins pro Zeiteinheit. Im Normalfall als Sinuskurve abgebildet)

Dreigliederprobe:

Auffangen der ersten Urinportion: Urethritis ja / nein.

Zweite Portion: (= Blasenportion). Inkomplette Entleerung d. Blase, dann Prostatamassage

Dritte Portion: Exprimat-Urin: die ersten 10 ml nach Ausstreichen der Prostata: Kultur

Kontraindiziert ist die Prostatamassage im Fall der akuten Prostatitis oder bei dem Verdacht auf eine solche, also wenn Fieber und ein heftiger Schmerz bei nur geringem Druck (vorsichtige rektale Tastung) besteht. Cave: Gefahr einer Urosepsis!

Dreigliederprobe in Kurzform.

1. Portion: Harnröhre
2. Portion: Blase
3. Portion: Prostata, nach Massage.

Therapie der CP/CPPS

Zur Behandlung der chronischen Prostatitis (CP/CPPS) finden sich reichliche Empfehlungen. Wissenschaftliche Studien, die die beispielsweise vorgeschlagenen Alpha-Blocker mit Placebo vergleichen, sind rar, wie die Autoren (3) der zitierten Übersicht und Metaanalyse darlegen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass lediglich 23 von 262 Studien die Einschlusskriterien erfüllten und somit vergleichbar waren. Ihre Schlussfolgerung lautet: Alpha-Blocker und Antibiotika sowie eine aus beiden Komponenten bestehende Kombinationsbehandlung sind am besten zur Behandlung der CP/CPPS geeignet, besonders für Patienten mit Miktionsbeschwerden. Es muss aber angemerkt werden, dass einige Studien in dieser Metaanalyse auf dem Vergleich mit Pharmaka fußen, die inzwischen von besser verträglicheren oder wirksameren Präparaten abgelöst wurden, z. B. Terazosin von Tamsulosin oder Tetracycline von den Gyrasehemmern.

Praktische Vorschläge:

Alpha-Rezeptorenblocker: Tamsulosin 0,4 mg/Tag, über mindestens 6 Monate. Die Autoren (3) empfehlen eine Antibiotika-Langzeit-Therapie mit Gyrasehemmern über 4–6 Wochen (bei positiver Kultur). Dies erscheint uns zu lang und im Hinblick auf die Resistenzproblematik und die UAW nicht unbedenklich. Gyrasehemmer werden offenbar deshalb bevorzugt, weil sie ein großes Verteilungsvolumen und damit höhere Gewebsspiegel haben, etwa im Gegensatz zu Betalaktam-Antibiotika.

FAZIT

Die Prostatitis ist zu unterteilen in eine akute bakterielle und eine chronisch bakterielle Form (Schema des National Institute of Health, USA). Weiter sind das Chronische Beckenschmerzsyndrom, „chronic pelvic pain syndrom“ (CPPS) und die Asymptomatische inflammatorische Prostatitis (AIP) von den beiden ersten Diagnosen zu trennen. Die Diagnostik ist schwierig und weitgehend eine Ausschlussdiagnose. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse (3) kann nur wenige harten Kriterien standhaltende Arbeiten aufführen, kommt aber doch zur Empfehlung von Alpha-Blockern und Antibiotika sowie eine aus beiden Komponenten bestehende Kombinationsbe-

handlung für die beiden zuerst genannten Formen. Beim Chronischen Beckenschmerzsyndrom („chronic pelvic pain syndrom“ (CPPS)) können auch psychosomatische Komponenten eine Rolle spielen. Die Asymptomatische inflammatorische Prostatitis (AIP) ist ein Zufallsbefund bei der Protataresektion und bedarf keiner Therapie.

Das Schema des National Institute of Health, USA, versucht etwas Licht in das Dunkel zu bringen. Die zusammenfassende Darstellung des Problems (3), auf das sich die hier vorgelegte Darstellung stützt, lässt erkennen, dass in diesem Teilgebiet der Urologie mehr offen als geklärt ist.

Bewährt hat sich nach (3) eine Kombinationstherapie aus Alpha-Blocker + Antibiotikum:

z. B.: Tamsulosin 0,4 mg/Tag + 2 x 500 mg Ciprofloxacin/Tag, außerdem Stuhlregulierung

Partnermitbehandlung bei Nachweis von Chlamydien.

Antiphlogistika

Kontrolle des Behandlungserfolges

Wiederum Dreigläserprobe

Im Fall einer chronischen abakteriellen Prostatitis (CPPS, III B), also bei fehlenden entzündlichen Befunden, sind die Beschwerden psychosomatisch einzuordnen.

Literatur

1. Merkle W (Hrsg.): Urologie. Stuttgart: Verlag Hippokrates, 1997.

2. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998; 159: 1224-1228.

3. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC et al.: Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 78-86.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Amed Meslmani, Duisburg
dr.meslmani@hotmail.com*

Die Therapie der Dysmenorrhoe

Einleitung

Als Dysmenorrhoe werden starke, meist krampfartige Unterbauchschmerzen über 8–72 Stunden ab dem Einsetzen der Menstruation bezeichnet. Sie können begleitet sein von verschiedenen Allge-

meinsymptomen, wie z. B. Kopfschmerzen, Erbrechen und Kollapsneigung. Davon zu differenzieren ist das Prämenstruelle Syndrom (s. AVP 39; Heft 4, 2012, S.78–80), bei dem die Symptome in der Lutealphase beginnen und mit Einsetzen

der Menstruation sistieren. Man unterscheidet eine primäre, ab dem Beginn menstruellem Zyklus bestehende, von einer sekundären, gehäuft zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr auftretenden, organisch bedingten Dysmenorrhoe.

Die Dysmenorrhoe ist eine häufige Erkrankung der Frau, welche v. a. in leichteren Formen ca. 50–70 % aller Frauen betrifft und bei ca. 10 % zu einer Arbeitsunfähigkeit für 1–3 Tage pro Zyklus führt. Sie tritt nach Ansicht mancher Autoren bevorzugt in ovulatorischen Zyklen auf. Als Risikofaktoren gelten frühe Menarche, verlängerte Blutungen, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Depressionen und Stress (1;2);

Als ätiologisch wird bei der primären Form ein erniedrigter Östrogenspiegel während der Ovulation und erniedrigte Progesteronspiegel in der Lutealphase angesehen. Insbesondere der Progesteronabfall unmittelbar vor der Menstruation führt zu einer erhöhten Prostaglandin-, v. a. Prostaglandin-F2 α -Synthese im sekretorischen Endometrium mit verändertem Verhältnis von E- und F-Prostaglandin. Dies führt zu einer erhöhten Myometrium-Kontraktilität und damit zu einer deutlichen Uterusischämie (2;3);. Auch eine erhöhte Sensibilität des Myometriums auf Prostaglandine bei den betroffenen Frauen wird diskutiert. Bei der sekundären Dysmenorrhoe liegen in der Regel organische Veränderungen, vor allem Endometriose, aber auch Polypen, Myome, Entzündungen und Zervixstenosen zugrunde (3).

Therapeutische Möglichkeiten

Eine Indikation zur Therapie besteht bei allen Frauen mit ausgeprägten Symptomen, insbesondere, wenn Einschränkungen in den üblichen alltäglichen Aktivitäten mit Arbeits- und Schulunfähigkeit bestehen. Die Therapie der sekundären Dysmenorrhoe richtet sich nach den Ursachen und kann operativ (Myom, Polyp, Zervixstenose, Endometriose) oder medikamentös (Endometriose; s. hierzu eigener Artikel in AVP Band 39, Heft 2, 2012) sein. Dieser Artikel wird sich hauptsächlich auf die Behandlung der primären Dysmenorrhoe konzentrieren.

Je nach den individuellen Wünschen und Risikofaktoren der Patientin stehen verschiedene Therapieoptionen der primären Dysmenorrhoe zur Verfügung. Am häufigsten eingesetzt werden nicht

steroidale Antirheumatika (NSARs) und kombinierte orale Ovulationshemmer. Unter den zahlreichen weiteren angewandten Methoden sind Akupressur, transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), Thiamin, Vitamin E und Wärmeanwendungen.

NSARs

NSARs wie Ibuprofen, Naproxen und Diclofenac wirken durch eine Verminderung der Prostaglandin-Synthese über eine Hemmung der Cyclooxygenase (COX) analgetisch und antiphlogistisch. Ihre Wirksamkeit bei der Behandlung der Dysmenorrhoe wurde in verschiedenen Studien gezeigt und ist unstrittig. Die Mehrheit der NSARs hemmen Cyclooxygenase 1 und 2 gleichermaßen. Nur die Cyclooxygenase 2 ist im Endometrium zu finden, wirkt dort hormonabhängig und wird für die Schmerzen während der Periodenblutung mit verantwortlich gemacht. Jedoch werden die häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen auf die Hemmung der Cyclooxygenase 1 zurückgeführt. Aus diesen Überlegungen müssten Coxibe gut wirksam sein, sie sind aber in der Indikation „Dysmenorrhoe“ nicht zugelassen und können von uns auch wegen der allgemeinen UAW-Problematik dieser Substanzgruppe nicht empfohlen werden.

In einer Cochrane Meta-Analyse von 2010 (4) wurde für alle untersuchten NSARs ausser ASS (Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam) eine signifikant bessere Schmerzlinderung als für Placebo gezeigt (OR 4,50). Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den einzelnen NSARs waren nicht signifikant, Paracetamol dagegen war signifikant weniger wirksam (OR 1,89). Unter Indometacin-Therapie traten mehr neurologische Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit) auf als bei anderen NSARs, unter Naproxen waren neurologische und gastrointestinale Symptome häufig. Die Gesamtzahl an unerwünschten Ereignissen unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den verschiedenen NSAIDs.

NSARs sind also die Therapie der ersten Wahl bei Frauen mit primärer Dysme-

norrhoe ohne den Wunsch nach Verhütung. Auf mögliche Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinale Beschwerden, ist hinzuweisen. Die tägliche Maximaldosis sollte durch eine Loading-Dosis bei Beschwerdebeginn und mehrere über den Tag verteilte niedrigere Dosen erreicht werden. Insgesamt sollte die Therapie nicht über mehr als 2–3 Tage notwendig sein (3;5).

Hormonelle Therapie – kombinierte orale Kontrazeptiva

Auch wenn die Datenlage v.a. aufgrund des weitgehenden Fehlens randomisierter Placebo-kontrollierter Studien unzureichend und z. T. widersprüchlich ist, gehören kombinierte orale Kontrazeptiva zu den Standard-Therapeutika der primären Dysmenorrhoe. Über einen negativen Feed-back-Mechanismus hemmen sie den mittzyklischen LH-Peak und damit die Ovulation. Da die Dysmenorrhoe vor allem in ovulatorischen Zyklen auftritt, soll auch dadurch die Symptomatik gebessert werden. Außerdem führen sie zu einer reduzierten Endometrium-Dicke und damit zu einer verminderten Prostaglandin-Synthese (6).

In einer Cochrane Metaanalyse von 2009 wurde in 3 Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 497 Teilnehmerinnen eine signifikant bessere Wirksamkeit kombinierter oraler Kontrazeptiva gegenüber Placebo gezeigt (OR 2,01) (6). In einer randomisierten Studie von Winkler et al. 2003 mit 349 Probandinnen zeigte sich nur eine leichte Überlegenheit in der Wirksamkeit von Ethinylestradiol 0,02mg plus 0,15mg Desogestrel gegenüber Ethinylestradiol 0,02mg plus 0,1mg Levonorgestrel (OR 0,44), während Serfaty et al 1998 und Endrikat 1999 keinen signifikanten Unterschied zwischen Ethinylestradiol 0,02 mg plus 0,15mg Desogestrel bzw. Ethinylestradiol 0,02 mg plus 0,075 mg Gestoden fanden (6).

Verwendet werden können alle handelsüblichen Östrogen-Gestagen-Präparate, zunächst zyklisch für 21 Tage mit 7 tägiger Pause, in welcher die Entzugsblutung auftritt. Wird dadurch kein ausreichender therapeutischer Effekt er-

reicht, so kann die Pille im Langzyklus, z. B. für 42 oder 84 Tage mit ebenfalls 7 Tagen Pause eingenommen werden. Lediglich in einer Studie wurde im Langzyklus eine bessere Wirksamkeit von Ethinylestradiol plus Chlormadinonacetat gezeigt, sonst ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten (2).

Für Frauen, die ohnehin eine Ovulationshemmung zum Zwecke der Kontrazeption wünschen oder für Frauen mit dem Wunsch nach Zyklusregulierung wegen Hypermenorrhoe oder Menorrhagie, ist dies die Therapie der ersten Wahl, da keine zusätzlichen Risiken entstehen. Die üblichen Kontraindikationen für die Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums, v. a. Thromboseneigung und hormonsensitive Tumore, sind zu beachten (5).

Hormonelle Therapie – weitere Optionen

Sollte eine Ovulationshemmung nicht gewünscht sein, so ist die zyklische Gabe eines nicht ovulationshemmenden Gestagens, z. B. Dydrogesteron 20 mg pro Tag oder Chlormadinonacetat 1mg vom 14.–25. Zyklustag oder bei Nichterfolg vom 5.–25. Zyklustag möglich. Bei sehr jungen Mädchen mit nur milden Beschwerden kann außerdem Estriol niedrigdosiert (2–4mg täglich) vom 14.–25. Zyklustag verabreicht werden. (3). Reine Gestagen-Präparate wie sogenannte „Minipillen“ oder Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (s.c. oder i.m.) oder ein Gestagen-IUD (Mirena®) bewirken eine Endometrium-Hypoplasie mit nachfolgender Hypo- bzw. Amenorrhoe, und die beiden erstgenannten führen außerdem zu einer Ovulationshemmung. Daher ist eine Beschwerdebesserung durch alle drei Formen der Gestagen-Behandlung zu erwarten, wobei in diesem Zusammenhang v. a. zu den „Minipillen“ kaum Daten vorliegen (5).

Nicht medikamentöse und komplementärmedizinische Therapien

Lokale Wärmeanwendung (ca. 39° C) ist vergleichbar wirksam bei der Dysme-

norrhoe wie Ibuprofen, bei gleichzeitiger Anwendung von Wärme und Ibuprofen kommt es zu einer schnelleren Wirksamkeit.

Hochfrequente transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) kann eine signifikante Verbesserung der Dysmenorrhoe bewirken, wobei bei bis zu 10 % der Patientinnen Nebenwirkungen wie Kopfschmerz, Übelkeit oder lokale Reizungen auftreten können (1;5).

Akupressur und Akupunktur scheinen hilfreich zu sein, insbesondere jedoch für die Akupunktur fehlen bislang größer angelegte Studien. Des Weiteren gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit von Vitamin B1, Thiamin, die japanische Kräutermischung Toki-shakuyaku-san, Vitamin E, Fischöl, Magnesium, Vitamin B6 und B12 und Fenchel. Größer angelegte Studien fehlen jedoch auch hier, und Patientinnen, die diese Methoden im Sinne eines Therapieversuchs anwenden möchten, müssen auf die fehlenden Daten auch zu Langzeitfolgen und möglichen Wechselwirkungen hingewiesen werden (1;5).

Chirurgische Intervention

Eine diagnostische Laparoskopie und ggf. Sanierung z. B. einer zugrunde liegenden Endometriose kann bei trotz medikamentöser Therapie anhaltender Symptomatik sinnvoll sein. Eine Hysterektomie sollte immer nur die Ultima ratio bei abgeschlossener Familienplanung darstellen. Für die präsakrale Neurektomie gibt es nur begrenzte Daten, und aufgrund der Risiken dieser Operation sollte die Indikation nur sehr zurückhaltend gestellt werden. Die lapa-

roskopische Entfernung des Sakrouterinligaments hat keine deutliche Besserung zur Folge, so dass diese Option nicht empfohlen werden kann (5).

Literatur

1. Proctor ML, Farquhar CM: Dysmenorrhoea. Clin Evid (Online) 2007; 2007: 0813.
2. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. Contraception 2010; 81: 185–196.
3. Göretzlehner G, Lauritzen C, Göretzlehner U: Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie. 5. Aufl.; Berlin: Verlag Walter de Gruyter, 2007.
4. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 1: CD001751.
5. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V et al.: Primary dysmenorrhea consensus guideline. J Obstet Gynaecol Can 2005; 27: 1117–1146.
6. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M: Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2009; Issue 4: CD002120.

Interessenkonflikte

Vanadin Seifert-Klauss hat Vortragshonorare von den Firmen Amgen, Besins, Preglem Gedeon Richter, MSD, Novartis

FAZIT

Die Therapie der ersten Wahl bei Dysmenorrhoe besteht in NSARs, insbesondere Ibuprofen. Bei Patientinnen mit gleichzeitigem Wunsch nach Kontrazeption oder Zyklusregulierung kann auch die Verordnung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums, einer Gestagen-Pille oder die Einlage eines Gestagen-

IUDs die erste Wahl sein. Die Patientin sollte darüber aufgeklärt werden, dass keines dieser Medikamente für die Therapie der Dysmenorrhoe zugelassen ist. Sie sind daher auch nicht verschreibungsfähig, und die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen in der Regel nicht getragen.

und TEVA erhalten, sie hat Forschungsprojekte durchgeführt oder war an Studien beteiligt, die mit Unterstützung von den Firmen Organon, MSD, Novartis, Amgen, Diasorin finanziert wurden. Sie hat die Firma Amgen gegen Honorar beraten (advisory board).

Monika Schmidmayr hat Vortragshonorare von der Firma Amgen erhalten.

Marion Kiechle hat Vortragshonorare der Firmen Amgen und TEVA erhalten.

*Dr. med. Monika Schmidmayr
Priv.-Doz. Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss*

*Univ.-Prof. Dr. med. Marion Kiechle
Monika.Schmidmayr@lrz.tum.de*

Welchen Nutzen hat eine Therapie oder – Die perfekte Kunst der Desinformation

Die Frage, welchen Nutzen eine Therapie hat, muss jeder Arzt immer einmal wieder auf der Basis von klinischen Studien für sich selbst reflektieren (Evidence based Medicine, EbM). Darüber hinaus sollte er aber auch in der Lage sein – trotz der selbstverständlichen Kompetenzasymmetrie – dem Patienten die Schlussfolgerungen aus seinen EbM-Kenntnissen angemessen mitzuteilen. Nachfolgend soll an drei fiktiven Studienergebnissen exemplarisch verdeutlicht werden, wie Ärzte (und andere Interessierte) desinformiert werden können, ohne dass gelogen wird.

Dazu muss man nicht mehr als 10 Begriffe kennen und – wenn möglich – auch verstehen (Glossar). Besonderer mathematischer Kenntnisse bedarf es nicht. Entscheidend ist der Wunsch und der Wille, Behandlungseffekte zu hinterfragen nach dem Motto „EbM macht Spaß“ (1).

In Tabelle 1 wird an drei Studienbeispielen demonstriert, dass für den interessierten Arzt oder Laien allenfalls fünf Angaben therapie relevant sind.

An Studie A sollen die Begriffe und die dahinter stehenden Zahlen im Detail erläutert werden.

In der Kontrollgruppe Kon (z. B. Goldstandard oder Placebo) erlitten im Studienverlauf 35 % der teilnehmenden Patienten ein Ereignis (z. B. Herzinfarkt,

Glossar studienrelevanter Parameter

Der **Behandlungseffekt** ist das Ergebnis einer therapeutischen Intervention.

Grundlagen sind die

- Ereignisrate (%) in der Kontrollgruppe = **Kon**
- Ereignisrate (%) in der Experimentalgruppe = **Exp**

Daraus leiten sich alle anderen Angaben ab.

- **ARR** (absolute Risikoreduktion, Ereignisreduktion): **Kon** minus **Exp** (%)
- **NNT** (number needed to treat): 100 dividiert durch **ARR**
- **NTN** (number treated needlessly): **NNT** minus 1
- **RRR** (relative Risikoreduktion): **ARR** dividiert durch **Kon**, multipliziert mit 100 (%)
- **RR** (relatives Risiko): **Exp** dividiert durch **Kon**, multipliziert mit 100 (%)
- **HR** (Hazard Ratio): **Exp** dividiert durch **Kon**
- **Odds** Ereignisrate von **Kon** oder **Exp** dividiert durch die Anzahl der Fälle, bei denen das Ereignis nicht eintrat. In Tab. 1, Studie A, trat bei der Kontrolle das Ereignis 35 mal auf und 65 mal trat es nicht auf. Die Odds beträgt also $35:65 = 0.54$. Für die Exp-Gruppe lautet die Rechnung $27:73 = 0.37$.
- **OR** (Odds Ratio): Hier wird die Odds von **Exp** mit der Odds von **Kon** in Beziehung gesetzt also in Tab. 1 Studie A $0.37 : 0.54 = 0.69$. Diese dimensionslose Zahl besagt: setzt man die Ereignishäufigkeit in der Gruppe **Kon** = 1, beträgt sie in der Gruppe Exp. 0.69, ist also seltener

Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod). In der Experimentalgruppe Exp (z. B. Innovation oder Verum) wurden nur 27 % der Patienten betroffen. Der Behandlungseffekt ist also klinisch relevant. Die absolute Risikoreduktion (ARR, auch Ereignisreduktion) betrug 8 % (35 % minus 27 %). Daraus errechnet sich ein NNT (number needed to treat)-Wert von 12 (100 dividiert durch 8). Dieser NNT-Wert gibt die Anzahl der Patienten wieder, die behandelt werden müssen, um ein (1)

zusätzliches ungünstiges Ereignis (z. B. Schlaganfall) zu verhindern. Im Original: „The ‚number needed to be treated‘ is the number of patients who must be treated in order to prevent one adverse event“ (2). Ein Vierteljahrhundert nach seiner Einführung sollte der Begriff NNT nun wohl allgemein geläufig sein.

Noch etwas anschaulicher ist vielleicht der Terminus NTN (number treated needlessly), der die Anzahl der Patienten

Tabelle 1: Unterschiedliche Darstellung von Behandlungseffekten

An drei fiktiven Studien A, B und C wird demonstriert, dass die üblicherweise in klinischen Studien bevorzugten Relativwerte RRR, RR, HR und OR nicht therapierelevant sind.									
Studie	Kon %	Exp %	ARR %	NNT n	NTN n	RRR %	RR %	HR	OR
A	35	27	8	12	11	23	77	0,77	0,69
B	3,5	2,7	0,8	125	124	23	77	0,77	0,76
C	0,35	0,27	0,08	1250	1249	23	77	0,77	0,77
Angaben	unmittelbar therapierelevant					Nicht therapierelevant			

Kon: Kontrollgruppe (%)
 Exp: Experimentalgruppe (%)
 ARR: Absolute Risikoreduktion (%)
 NNT: number needed to treat (n)
 NTN: number treated needlessly (n)

RRR: relative Risikoreduktion (%)
 RR: relatives Risiko (%)
 HR: Hazard Ratio
 OR: Odds Ratio

angibt, die aus der experimentellen Therapie keinen Nutzen ziehen (3). In meinem Beispiel beträgt der NTN-Wert 11 (NNT minus 1).

Die Berechnung der Relativwerte RRR, RR, HR und OR kann mit Hilfe des Glossars nachvollzogen werden.

Warum bezeichne ich diese Zahlen als nicht therapierelevant?

Wenn man sich die Studien B und C ansieht, erkennt man an den ARR-, NNT- und NTN-Werten, dass die Patienten der Experimentalgruppen keinen Nutzen im Vergleich zu den Kontrollgruppen haben. Dennoch: wirksam ist die Maßnahme (Exp) in den Beispielen B und C (Tab. 1) schon, nur liegt diese Wirksamkeit eben in einem Bereich, der für eine Behandlung völlig irrelevant ist. Die Relativzahlen bleiben stets unverändert – völlig unabhängig von den Behandlungseffekten. Sie sind deshalb bei Firmenvertretern, industrieabhängigen „Meinungsbildnern“, in Inseraten, Werbematerialien, ja selbst in hochrangigen medizinischen Zeitschriften außerordentlich beliebt. Besonders gern wird die relative Risikoreduktion (RRR) missbraucht, weil deren Werte oft im zweistelligen Bereich liegen (im Beispiel bei 23 %), obwohl der Behandlungseffekt tatsächlich gegen Null geht (ARR in Studie B = 0,8 %, in Studie C = 0,08 %). Regelrecht irreführend werden Leser dann, wenn zwar RRR-Werte übermittelt werden, im Text aber nur von Risikoreduktion oder gar von Ereignisreduktion gesprochen wird.

Wie kann sich der interessierte Arzt vor solchen Desinformationen schützen? Es ist sehr empfehlenswert, in Publikationen nicht nur das „Abstract“ oder die „Summary“ zu lesen, sondern sich auch mit den Ergebnistabellen zu beschäftigen.

Im Gespräch mit Pharmavertretern oder bei Fortbildungsveranstaltungen sollte man bei den Referenten immer insistieren und ARR-, NNT- oder NTN-Werte nachfragen, wenn Behandlungseffekte über 5 % offeriert werden.

Anmerkung: Am „Würfelbeispiel“ sollen die Termini *technici Odds* (Chancen) und Hazard (Gefahr, Risiko) kurz erläutert werden (4): Odds ist die Häufigkeit eines Ereignisses, dividiert durch die Häufigkeit der dazu komplementären Ereignisse. Beispiel: Die Odds, eine 6 zu würfeln, beträgt 1: 5, also 0,2. Bei Hazard wird die Häufigkeit eines Ereignisses zur Gesamtzahl der möglichen Ereignisse in Beziehung gesetzt. Bezogen auf den Würfel heißt das 1: 6, also 0,167.

Übrigens nähert sich bei seltenen Ereignissen die Odds Ratio der Hazard Ratio an, was in Tabelle 1 gut zu erkennen ist. Die OR erhöht sich von 0,69 über 0,76 der 0,77 und stimmt dann mit der HR überein.

Auf Konfidenzintervalle und p-Werte soll hier nicht eingegangen werden. Nur so viel: Auch statistisch hoch signifikante Differenzen zwischen Kontrollgruppe und experimenteller Gruppe (also z. B.

FAZIT

Um Behandlungseffekte sicher einschätzen zu können, benötigt man eigentlich nur die Ereignisraten in der Kontroll- und in der Experimentalgruppe. Dann kann man sich selbst ARR, NNT und NTN errechnen.

ein $p < 0,0001$) können klinisch völlig irrelevant sein.

Literatur

1. Timmer A: Plädoyer für die evidenzbasierte Medizin. Dtsch Arztebl 2012; 109: A 1418–1422.
2. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS: An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. N Engl J Med 1988; 318: 1728–1733.
3. Bogaty P, Brophy J: Numbers needed to treat (needlessly?). Lancet 2005; 365: 1307–1308.
4. Glossar: Odds und Odds Ratio. arzneitelegramm 2009; 40: 33.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
 Wanzleben-Börde
 U_F_Meyer@gmx.de

Allergische Rhinitis

Die Allergische Rhinitis (AR) ist eine entzündliche Erkrankung der Nasenschleimhaut, die mit Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe und einer verstopften Nase einhergeht. Sie wird ähnlich dem allergischen Asthma in eine frühe und eine späte Phase einer Überempfindlichkeitsreaktion unterteilt. Sie muss von der nichtallergischen Rhinitis getrennt werden (1–3). Der „Heuschnupfen“ ist nicht nur ein ärgerliches saisonales Leiden. Die AR kann eine leichte chronische Entzündung der Nasenschleimhaut unterhalten, die dann bei viralen Infektionen besonders nachteilig ist.

Damit die richtige Therapie gefunden wird, ist die Suche nach auslösenden Allergenen erforderlich. (z. B. durch intrakutane Testungen, Serumuntersuchungen (IgE-Immunoassay, RAST)).

Die nichtallergische Rhinitis (NAR) ist ebenfalls eine häufige Erkrankung, die erhebliche, unterschiedliche Beschwerden machen kann (2). Sie unterscheidet sich von der AR in den Symptomen oft nur wenig.

Ursachen

Es handelt sich um eine atopische Reaktion auf an sich harmlose ubiquitäre Umweltallergene wie z. B. Haselnusspollen, u. U. mit der Entwicklung von spezifischem IgE. Als Risikofaktoren gelten: hoher sozioökonomischer Status, Umweltbelastungen, Geburt während einer Pollenflugzeit, keine älteren Geschwister, später Eintritt in den Kindergarten, starkes mütterliches Rauchen im ersten Lebensjahr, Haustiere, Staubmilben, Alkoholmissbrauch (4).

Komorbiditäten

Die AR ist eng mit anderen entzündlichen Erkrankungen der Schleimhäute des Atmungssystems verwandt, wie Asthma, Rhinosinusitis und allergische Konjunktivitis. Häufig kommen AR und Asthma gleichzeitig vor. Sowohl AR als auch NAR sind Risikofaktoren zur Entwicklung eines Asthmas, z. B. häufig bei

Landwirten und Holzarbeitern. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht zwischen Nebenhöhlenerkrankungen und AR: 20 bis 25 % der Fälle von akuter Sinusitis haben auch eine AR. Es besteht eine Prädisposition zur Sinusitis durch die nasale Schwellung und Entzündung mit Obstruktion der Sinusostien (1;2). Eine allergische Konjunktivitis, die durch juckende, geschwollene und tränende Augen charakterisiert ist, findet sich bei AR in einem hohen Prozentsatz.

Klassifikation

In den regelmäßig aktualisierten ARIA-Leitlinien (5) (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) wird die AR als „intermittierend“ oder „persistente“ und als „mild“ oder „moderat bis schwerwiegend“ klassifiziert. Wichtig ist es, bei einer allergen-spezifischen Therapie, das Allergen zuvor genau auszumachen. Inzwischen wurde die Immunologie der Atopie sehr detailliert erforscht (1). So sind das allergentypische IgE und auch die eosinophile Entzündung der Nasenschleimhaut typische Merkmale der AR und helfen bei der Unterscheidung von der NAR.

Diagnostik

Die typische Rhinitis wird klinisch durch eines oder mehrere der folgenden Symptome diagnostiziert: nasaler Juckreiz, Niesen, Verstopfung oder Überfüllung der Nase, Rhinorrhoe (anterior oder posterior) und manchmal mit einer Hyposmie.

Bei Allergen-Exposition können Symptome einer allergischen Rhinitis binnen Minuten auftreten, die ein bis zwei Stunden anhalten können. Späte Nasensymptome können dabei als nasale Verstopfung, Hyposmie, posteriore Nasenschleimfluss und eine nasale Hyperreagibilität gesehen werden. Zusätzlich kann bei 40 bis 70% der Fälle von AR eine allergische Konjunktivitis mit intensivem Augenjucken, Hyperämie, Augentränen und gelegentlichem periorbitalem Ödem auftreten. Bei einer pollenin-

duzierten AR (besonders durch Birkenpollen) kann auch ein periorales Ödem vorkommen, das typischerweise plötzlich auftritt mit Pharynx-Reizung und einem Angioödem von Zunge, Lippen und weichem Gaumen – ähnlich auch nach oralem Kontakt mit verschiedenen frischen Früchten und Gemüsen („orales Allergiesyndrom“).

Klinisch ist die allergische von der nichtallergischen Rhinitis durch das Fehlen eines auslösenden Allergens meist gut zu unterscheiden.

Therapie der allergischen Rhinitis

Die Behandlung der AR besteht

1. in der Beratung des Patienten zur Vermeidung von Allergenen oder dem Kontakt mit irritierenden Stoffen,
2. in der Pharmakotherapie und gegebenenfalls
3. in einer Immunotherapie
4. in Einzelfällen kann eine HNO-ärztliche chirurgische Therapie erforderlich werden.

1. Beratung zur Vermeidung von Allergen-Kontakt

Durch die Aufklärung über notwendige Allergenvermeidung soll sowohl die Symptomatik gebessert, als auch eine Änderung des Immunsystems zu einer Allergen-Toleranz oder beides erreicht werden. Die Patienten sollten über zu vermeidende Faktoren aufgeklärt werden, die nasale Beschwerden verschlimmern können, z. B. Einatmen von Stäuben, Rauchen. Eine vollständige Vermeidung von Allergen-Kontakt kann z. B. bei Pollenallergikern die Symptomatik reduzieren oder ganz verschwinden lassen. Nasale Pollenfilter konnten in einer Placebo-kontrollierten Studie bei Pollenallergikern die AR reduzieren (6). Bei Hausstaub-Allergikern kann das allerdings in der Regel nicht erreicht werden. Bei beruflicher Verursachung einer AR kann durch eine frühzeitige Vermeidung von Allergien-Kontakten – u. U. durch Arbeitsplatzwechsel mit adäquaten Kontrolluntersuchungen – eine Linderung

erreicht werden, was auch zur Verhütung einer späteren Asthma-Entwicklung sinnvoll ist. Stimuli wie Klimatisierung, Luftverunreinigungen, Gerüche und Zigarettenrauch können eine AR auslösen. Nasale Salzpülungen, wie sie bei einer Rhinosinusitis üblich sind, können nützlich sein.

2. Pharmakotherapie

Obwohl Behandlungs-Leitlinien zur AR vorliegen (7), ist in Europa eine Unterbehandlung häufig (1). Das liegt nicht nur an einer nicht ausreichenden Diagnostik, sondern auch an Vorurteilen der Patienten gegen manche antiallergische Behandlung. Eine Leitliniengerechte Behandlung ermöglicht eine bessere Symptomenkontrolle und verbessert die Lebensqualität, wozu die ARIA-Klassifikation (5) sowohl mit topischer als auch mit oraler Therapie helfen können (7).

2.a) topische Behandlung:

Kortikosteroide nasal (1. Wahl !)

Als **Spray**: (Fluticason, Budesonid, Beclometason), als **Tropfen**: (Fluticason, Beclometason)

Vorteile: Stärkste Unterdrückung aller nasalen Symptome, klinisch relevante Besserung der Lebensqualität, geringe Bioverfügbarkeit, also kaum systemische Kortison-Wirkung

Nachteile: Die Abnahme der Symptome dauert einige Tage, Fehlanwendung kann Misserfolg der Behandlung oder unerwünschtes Nasenbluten auslösen.

Antihistaminika nasal

(Azelastin, Olopatadin)

Vorteile: Effektive und sichere Therapie für nasalen Juckreiz, Niesen und Rhinorrhoe, rascher Wirkungseintritt innerhalb 15 Minuten

Nachteile: Vernachlässigung der systemischen allergischen Genese der Rhinitis, nur geringer Effekt auf weitere Symptome wie Augensymptome.

Cromoglicinsäure nasal

Cromo-CT-Nasenspray®

Vorteile: Selbstbehandlung mit Wirkung auf nasale Symptome einer AR

Nachteile: Täglich mehrfache Anwendung erforderlich, schwacher Effekt auf AR-Symptome.

Anticholinergika nasal

Ipratropiumbromid

Vorteile: Gute Wirkung nur auf die Rhinorrhoe trotz einiger UAW der nasalen Anwendung

Nachteile: Täglich sind drei Anwendungen erforderlich. UAW trockene Nase, Nasenbluten, Harnverhaltung und Glaukom, besonders im Alter Anticholinergika-UAW möglich

abschwellende Mittel nasal

Ephedrin, Pseudoephedrin, Xylometazolin

Vorteile: Potente Vasokonstriktion, die nur auf die nasale Verstopfung wirkt, schneller Wirkungseintritt in 10 Minuten

Nachteile: Übergebrauch und Fehldosierung sind häufig, Entwicklung einer Rhinitis medicamentosa nach verlängertem Gebrauch, gelegentliche inverse Wirkung (z. B. ohne die Nasentropfen ständige nasale Obstruktion), nasale Irritationen, Zunahme einer Rhinorrhoe, systemische UAW (z. B. Rhythmusstörungen) bei Missbrauch möglich.

2.b) orale Behandlung

Antihistaminika oral

Antihistaminika der 2. Generation Acrivastin, Astemizol, Cetirizin, Ebastin, Loratadin, Mizolastin, Terfenadin, Rupatadin

Achtung: Antihistaminika der 1. Generation werden nicht empfohlen wegen Sedierung und psychomotorischer Retardierung

Vorteile: wirksam bei nasalem Juckreiz, Niesen und Rhinorrhoe, Reduktion von konjunktivalen oralen und dermatologischen Symptomen, schneller Wirkungseintritt innerhalb 1 Stunde, nur geringe Interaktionen mit Drogen oder Alkohol

Nachteile: Eine regelmäßige Behandlung ist effektiver als eine Bedarfsmedikation, nur mäßiger Effekt auf eine Nasenobstruktion, häufig kommt es doch zu ungewollter Sedierung

Kortikosteroide oral

Hydrokortison, Prednisolon

Vorteile: Stärkste befreiende Behandlungsoption mit wohltuenden Effekten auf alle Symptome einschließlich der nasalen Obstruktion, systemische antiallergische Therapie.

Nachteile: Unerwünschte Ereignisse durch die orale Kortikosteroidtherapie, die nur selten indiziert ist. Nur für einen kurzzeitigen Einsatz!

Antileukotriene oral

Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (Montelukast und Zafirlukast) sowie Leukotrien-Synthese-Inhibitor (Zileuton)

Vorteile: Wirksam bei nasaler Obstruktion, Rhinorrhoe und konjunktivalen Symptomen, effektiv bei bronchialen Symptomen von Patienten mit AR. Verträglichkeit allgemein gut.

Nachteile: Nicht immer wirksam, gelegentliche Berichte über UAW wie Kopfschmerz, gastrointestinale Symptome, euphorische Verhaltensstörung und Churg-Strauss-Syndrom

Abschwellende Mittel oral

Pseudoephedrin

Vorteile: Vermindert nasale Obstruktion, in einigen Ländern nur in Kombination mit Antihistaminen, aber nach einigen Tagen nicht besser wirksam als Antihistamine alleine.

Nachteile: Gehäufte Berichte über Nebenwirkungen wie Hypertonie, Schlafstörungen, Agitationen, Tachykardie, Gefahr der Entwicklung von Fehlgebrauch

Insgesamt beschreiben Greiner et al. (1) die Therapie der AR mit intranasalen Kortikosteroid-sprays oder -Tropfen als die effektivste Behandlung. Das belegen auch die Ergebnisse von drei Metaanalysen. Diese Behandlung wird als wirksamer oder gleich wirksam beschrieben wie eine Kombination von Antihistaminen mit einem Antileukotrien.

Die intranasale Kortikosteroidbehandlung wird für eine moderate bis schwere AR auch bei Kindern empfohlen, nach guten Ergebnissen aus Langzeitbeobachtungen (1).

Abgeraten wurde (1):

1. von der Gabe von sedierenden Antihistaminika (besonders der sog. 1. Generation),
2. von der intramuskulären Injektion von Kortikosteroiden

3. Immunotherapie

Neben einer die Symptome unterdrückenden Pharmakotherapie zielt eine Immunotherapie auf die Veränderung des Immunsystems ab und damit auf eine mögliche Heilung der AR. Sie soll eine erneute Exazerbationen der AR und die Entstehung eines Asthmas verhindern (8;9) Sie kann durch subkutane Injektionen mit verdünntem Allergen oder auch sublingual durchgeführt werden.

3.a) subkutane Immunotherapie

Eine subkutane Immunotherapie („Desensibilisierung“) ist wirksam bei Patienten mit AR, um deren Symptome und den notwendigen Medikamentenverbrauch dauerhaft zu reduzieren. Sie kann erneute Exazerbationen vermindern und die Entstehung von Asthma weitgehend verhindern (4;10). Die subkutane Immunotherapie sollte Patienten vorbehalten werden, deren Symptome bei schwerer AR nicht ausreichend medikamentös behandelbar sind oder die wegen Nebenwirkungen der Pharmakotherapie nur eingeschränkt behandelbar sind (1). Sie wird mit wiederholten subkutanen Injektionen eines verdünnten Allergenextraktes vorgenommen.

Diese Therapie ist wirksam, jedoch besteht das Risiko eines gelegentlichen, bedrohlichen allergischen Schocks bei etwa maximal 1 % der so behandelten AR-Patienten (1).

Aus diesem Grunde sollte nach (1) eine subkutane Immunotherapie nur in Kliniken von in dieser Therapieform erfahrenen Ärzten und mit Reanimationsmöglichkeit durchgeführt werden. Eine Nachbeobachtungszeit von 60 Minuten ist zu gewährleisten.

3.b) sublinguale Immunotherapie

Die sublinguale Immunotherapie wird als ebenso wirksam bei Erwachsenen und Kindern angesehen wie die subkutane Behandlung (8;9). Sie scheint sicherer zu sein, da die Nebenwirkungen sich gewöhnlich nur auf die oberen Atemwege und den Gastrointestinaltrakt auswirken. Es wurden nur selten anaphylaktische Episoden und keine Todesfälle berichtet (1). Die Wirkung scheint ebenso

wie die subkutane Immunotherapie bei fortlaufender Therapie drei Jahre anzuhalten. Eine ärztliche Überwachung wird nur nach der ersten oralen Allergen-Verabreichung gefordert. Der Wert dieser Methode muss aber noch erhärtet werden.

4. HNO-ärztliche chirurgische Therapie

Chirurgische Eingriffe zur Verbesserung des Luftstroms in der Nase sind sehr selten erforderlich: z. B. bei Nasenmuschelhypertrophie, bei Deformitäten wie Septumdeviation, bei enger Nase, nach Nasenverletzungen. Dazu gehören auch ggf. notwendige endoskopische Eingriffe bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis, die sich medikamentös nicht ausreichend behandeln lassen.

Literatur

1. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK: Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378: 2112–2122.
2. Schroer B, Pien LC: Nonallergic rhinitis: common problem, chronic sym-

ptoms. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 285–293.

3. Murray CS, Simpson A, Custovic A: Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 99–104.
4. Calderon MA: Meta-analyses of specific immunotherapy trials. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 Suppl B: 31–34.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
6. O'Meara TJ, Sercombe JK, Morgan G et al.: The reduction of rhinitis symptoms by nasal filters during natural exposure to ragweed and grass pollen. *Allergy* 2005; 60: 529–532.
7. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R et al.: BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic

FAZIT

- Die Behandlung der Allergischen Rhinitis (AR) ist wichtig, damit die persönlichen und sozialen Beeinträchtigungen durch diese Krankheit gelindert werden und die spätere Entwicklung eines Asthmas verhindert werden kann.
- Dazu ist bei der AR die Identifizierung des auslösenden Allergens wichtig durch Anamnese, ggf. mittels Testung (Expositionstest, Hautteste, Nachweis von allergenspezifischem IgE im Blut, RAST).
- Der Patient muss gründlich beraten werden, damit er nach Möglichkeit jeglichen Allergenkontakt vermeidet.
- Medikamentös ist die topische Behandlung einer AR mit Kortikosteroid-Sprays oder -Tropfen in allen Altersstufen (auch bei Kindern keine Langzeitprobleme) am wirksamsten, daneben werden auch die schwächer wirkenden Antihistaminika der 2. Generation, Cromone und Anticholinergika eingesetzt.
- Nicht empfohlen werden abschwellende Nasentropfen über längere Zeit.
- Eine orale Behandlung der AR ist schwächer wirksam. Sie kann mit Antihistaminika der 2. Generation, Kortikosteroiden und Antileukotrienen (sehr teuer) erfolgen.
- Zu vermeiden sind sedierende Antihistaminika besonders bei Verkehrsteilnehmern und in der Arbeitswelt sowie intramuskuläre Kortikosteroidinjektionen wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen (systemische Schäden, Muskelnekrosen)
- Bei der AR kann von speziell ausgebildeten Ärzten bei besonderen Problem-Patienten eine Immunotherapie subkutan (Anaphylaxiegefahr) oder sublingual (sehr teuer, noch nicht voll etabliert) in allen Altersstufen durchgeführt werden.

- rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 19–42.
8. Canonica GW, Bousquet J, Casale T et al.: Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 Suppl 91: 1–59.
9. Larenas-Linnemann D: Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 168–176.
10. Calderon MA, Alves B, Jacobson M et al.: Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 1: CD001936.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Klaus Ehrental, Hanau
Dr.KlausEhrental@gmx.de*

Lichen planus – Erkennung und Behandlung – heute

Der Lichen planus (LP, syn. Lichen ruber, dtsh. Knötchenflechte) ist eine subakut bis chronisch verlaufende, selbstlimitierende Erkrankung unklarer Ätiologie. Die Inzidenz beträgt ca. 1 % der erwachsenen Bevölkerung, das Auftreten im Kindesalter ist als Rarität anzusehen. Erkrankungsgipfel ist das mittlere Erwachsenenalter (3.–6. Dekade), wobei Frauen etwas häufiger zu erkranken scheinen als Männer. Unterschieden werden eine kutane Form, die durch polygonale und plateauartige stark juckende rötlich-violette Papeln insbesondere an den Beugeseiten der Extremitäten charakterisiert ist. Auch ein Befall der Mund- und Genitoanalschleimhaut, gekennzeichnet durch schmerzhaft Erosionen und folgende Narben- und Strikturenbildung ist möglich. Nicht-erosive Formen des Schleimhautbefalls sind möglich, jedoch deutlich seltener. Haut- und Schleimhautbefall treten nicht selten gemeinsam auf. Bis zu 75 % der Patienten leiden an gleichzeitigen Läsionen. Seltener ist ein Befall der Hautanhangsgebilde, in erster Linie der behaarten Kopfhaut und der Nägel.

Allen Verlaufsformen ist die sogenannte Wickham'sche Zeichnung gemeinsam, ein feines weißliches Netzmuster auf der Oberfläche der Läsionen. Häufig ist diese an den Schleimhäuten besser sichtbar als an den kutanen Läsionen. Ein weiteres diagnostisch wertvolles Merkmal ist die Ausbreitung an Druckstellen oder Kratzspuren durch einen isomorphen Reizeffekt („Köbnerphänomen“).

Der LP der Schleimhäute soll eine Präkanzerose für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms sein. Dies ist jedoch umstritten. Konkrete Zahlen für die Inzidenz liegen hier jedoch nicht vor.

Die Pathogenese der Erkrankung ist unklar. Vieles spricht für eine autoimmunbedingte Erkrankung, ein Indiz dafür ist das stets histologisch nachweisbare Lymphozyteninfiltrat. Bei erkrankten Patienten finden sich signifikant häufiger andere Autoimmunerkrankungen wie z. B. eine Alopecia areata. Auch wenn ein auslösendes Antigen bisher nicht identifiziert werden konnte, so ist ein Zusammenhang mit viralen Antigenen vielfach beschrieben. Die Prävalenz von viralen Hepatitiden (HBV und insbesondere HCV) ist deutlich höher bei erkrankten Personen als bei nicht an LP erkrankten und in Läsionen konnte mittels PCR HBV- und HCV-RNA nachgewiesen werden. Auch Medikamente können zu LP-ähnlichen Hautveränderungen führen. Ebenso wird über einen paraneoplastischen LP berichtet. Beide Formen sind sehr selten.

Die Diagnose des LP erfolgt in aller Regel klinisch, wobei das gesamte Integument und alle einsehbaren Schleimhäute untersucht werden müssen. In differentialdiagnostisch schwierigen Fällen ist eine histologische Diagnosesicherung mittels Stanzbiopsie hilfreich. Diese sollte auch bei sehr lange bestehenden Läsionen erfolgen, um eine maligne Entartung auszuschließen. Diagnostisch weg-

weisende Laborparameter existieren nicht. Eine Infektion mit Hepatitis B bzw. C sollte ausgeschlossen werden.

Die Therapie der Erkrankung richtet sich nach der Ausbreitung und dem Leidensdruck des Patienten. Eine deutsche oder europäische Leitlinie von Seiten der dermatologischen Fachgesellschaften existiert nicht. Jedoch hat die muköse Form der Erkrankung Einzug in die Leitlinien der zahnärztlichen und gynäkologischen Fachbereiche gefunden. Da die Erkrankung zumeist selbstlimitierend verläuft, steht bei umschriebener Ausbreitung neben der Verkürzung der Krankheitsdauer die Behandlung des oftmals quälenden Juckreizes im Vordergrund. Zu diesem Zweck haben sich vor allem die modernen und nicht sedierenden H1-Antagonisten der zweiten Generation wie z. B. Cetirizin, Loratadin, Fexofenadin und Ebastin (z. B. Zyrtec®, Generika/Lisino®, Generika/Telfast®, Generika/Ebastel®) bewährt. Zur Behandlung von schlafminderndem nächtlichen Pruritus kann kurzfristig auf Präparate der ersten Generation der Antihistaminika wie Clemastin, Demetinden und das stärker sedierende Hydroxyzin (z. B. Tavegil®/Fenistil®, Generika/Atarax®) zurückgegriffen werden.

Die Therapie kutaner Läsionen besteht in der Anwendung topischer und systemischer Glukokortikosteroide. Externa mittlerer und hoher Wirkklasse entsprechend Gruppen III und IV nach Niedner sind, ggf. auch unter Okklusion, Mittel

der Wahl. Sie haben einen krankheitsverkürzenden und antipruriginösen Effekt. Intra- bzw. sublasionale Injektionen von Triamcinolonacetonid sind für die Behandlung hartnäckiger Einzelherde geeignet. Dabei besteht jedoch die Gefahr der Haut- bzw. Fettgewebsatrophie. Wenn topische Glukokortikoide nicht ausreichend erscheinen, ist eine systemische Gabe indiziert. Bewährt hat sich Prednisolon in einer initialen Dosierung von 0,5–1 mg/kg Körpergewicht pro Tag und langsame Dosisreduktion über 4–8 Wochen. Systematische Studien fehlen.

Als weitere zugelassene Behandlungsoption vor allem in therapierefraktären Fällen kommen Retinoide in Betracht. Acitretin (Neotigason®) hat sich mit 0,5 mg/kg Körpergewicht als initiale Tagesdosis bewährt. Im Verlauf ist eine Dosisreduktion auf 0,1–0,2 mg/kg Körpergewicht möglich. Vor Beginn der Therapie sind Kontraindikationen wie erhöhte Leberfunktionswerte, Störungen des Fettstoffwechsels, Pankreaserkrankungen und Diabetes mellitus zu beachten. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Therapiebeginn eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden und auf eine suffiziente Kontrazeption bis zwei Jahre nach Therapieende geachtet werden.

Die Therapie mit Retinoiden wie Acitretin kann bis zu sechs Monate in Anspruch nehmen. Daher sollte bereits im Vorfeld eine Einschätzung der Compliance des Patienten erfolgen. Topische Retinoide finden keine Anwendung, da diese Präparate durch ihre hautreizende Nebenwirkung zu neuen Lichen planus-Läsionen im Rahmen des o. g. isomorphen Reizeffekts („Köbner-Phänomen“) führen können.

Die Balneophototherapie mit Psoralen + UVA-Bestrahlung (PUVA/Bade-PUVA), PUVA mit gleichzeitiger Einnahme von Acitretin (RePUVA) stellt eine wirkungsvolle Therapieoption bei schweren disseminierten Fällen und/oder bei Kontraindikationen bzw. Bedenken seitens des Patienten hinsichtlich einer Glukokortikoidtherapie („Kortisonangst“) dar. Eine Kombination mit topischen und/oder systemischen Glukokortikoiden ist jedoch

möglich. Die systemische PUVA wird nur noch selten routinemäßig durchgeführt, da der im Anschluss unbedingt notwendige Lichtschutz mittels textiler Abdeckung und spezieller Sonnenbrillen von den Patienten nicht gewünscht wird und Nebenwirkungen wie Übelkeit auftreten können. Eine Alternative stellt die Bade-PUVA dar, wobei das Psoralon® dem Badewasser hinzugefügt wird und keine systemischen Nebenwirkungen auftreten.

UVB-Schmalspektrum (UVB mit Spektrum um 311 nm, „narrow band“) hat sich in Fallserien und retrospektiven Analysen ebenso als wirksame Phototherapie des LP gezeigt. Prospektive und kontrollierte Studien liegen jedoch nicht vor.

Die genannten Therapieoptionen gelten auch für die mukösen Verlaufsformen des Lichen planus.

Nicht erosive Herde erzeugen zumeist keinerlei Leidensdruck und sind nicht selten Zufallsbefunde. Bei überschaubaren Läsionen kann von einer Therapie abgesehen werden. Wichtig ist hier ggf. im Verlauf an eine Biopsie zu denken, da die Läsionen von einer Leukoplakie als Präkanzerose abgegrenzt werden sollten.

Erosive Läsionen sprechen gut auf hochpotente Glukokortikoide (Clobetasol) an. Oft ist eine topische Therapie nicht ausreichend, so dass eine systemische Therapie notwendig wird, wie oben dargestellt.

Bei ausgedehntem Befall oder Befall mehrerer Schleimhäute („Vulvovagino-gingivales Syndrom“) werden Immunsuppressiva in Kombination mit Glukokortikoiden eingesetzt. Bewährt haben sich Azathioprin (1–2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag), Cyclosporin A (2–5 mg/kg Körpergewicht/Tag), Mycophenolatmofetil (2 mg/kg Körpergewicht/Tag) oder Methotrexat (10–15 mg als wöchentliche Einzeldosis). Alle diese Präparate stellen jedoch einen „Off-Label-Use“ dar. Ebenfalls als „Off-Label“-Anwendung kommen die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus zur An-

wendung, wofür neben den Fertigpräparaten Individualrezepturen insbesondere für den Einsatz im Schleimhautbereich in der dermatologischen Praxis kursieren. Zu beachten ist neben der umstrittenen Datenlage auch die 2006 von der amerikanischen Food and Drug Administration vergebene „black box“-Warnung hinsichtlich einer möglichen karzinogenen Wirkung der Präparate.

Als unterstützende Maßnahmen ist den Patienten von allen reizenden Stoffen wie Alkohol, Nikotin, stark gewürzten, heißen oder sauren Speisen abzuraten. Auf eine gute Oralhygiene ist zu achten. Bei schmerzbedingter verminderter Nahrungsaufnahme kann die Anwendung von anästhesierenden Mundspüllösungen und Gelen hilfreich sein. Bei stark vernarbenden und zu Strikturen neigenden Läsionen kann nach Abschluss der aktiven Krankheitsphase eine chirurgische Versorgung notwendig werden. Einzelfallberichte über die Anwendung von extrakorporaler Photopherese oder des CD20-Antikörpers Rituximab sind erfolgversprechend, so dass sich nach weiteren Erfahrungen und Studien mit diesen Optionen neue Behandlungsmöglichkeiten vor allem bei schweren und therapieresistenten Verläufen eröffnen könnten.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass – wie bei manch anderen dermatologischen Erkrankungen – wenig Wissen im

FAZIT

Der Lichen planus stellt eine die Lebensqualität des Patienten einschränkende Erkrankung der Haut-, Schleimhaut und der Hautanhangsgebilde dar. Die Diagnose erfolgt klinisch unter Untersuchung des gesamten Integumentes und der Schleimhäute. In unklaren Fällen kann eine Probebiopsie erforderlich werden. Obwohl die Ätiologie der Erkrankung nicht geklärt ist, stehen potente Behandlungsmethoden zur Verfügung. Je nach Ausprägung kommen topische oder systemische Immunsuppressiva, teils auch in Kombination zur Anwendung.

Sinne der Evidence based medicine (EBM) vorliegt und die Therapie recht empirisch erfolgt.

Literatur

In den letzten Jahren erschienen folgende Übersichtsarbeiten zu diesem Thema: (1–3)

1. Le CL, Chosidow O: Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* 2012; 366: 723–732.
2. Usatine RP, Tinitigan M: Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician* 2011; 84: 53–60.
3. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE: Lichen planus. *Int J Dermatol* 2009; 48: 682–694.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Kim Ch. Heronimus, Berlin und

Dr. med Barbara Hermes, Berlin

KimChristian.Heronimus@vivantes.de

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Statine und Diabetes – Neues von JUPITER

In einer Meta-Analyse, in die 13 Statine-Studien mit insgesamt 91.140 Teilnehmern einbezogen wurden, entwickelten im Mittel nach 4 Jahren unter Placebo 4,5 % und unter Statinen (Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) 4,89 % der Patienten einen Diabetes (1). Das entspricht einer absoluten Risikoerhöhung von 0,39 % und einem NNH (number needed to harm)-Wert von 256. Diese Differenz ist zwar statistisch signifikant (Odds Ratio: 1.09; 95 % Konfidenzintervall: 1.02 – 1.17), aber klinisch völlig uninteressant. Die Art der Statine spielt dabei offenbar keine Rolle. Eine Dosisabhängigkeit ist ebenfalls minimal (2). Aktuell wurde über die „diabetogene“ Wirkung der Statine erneut reflektiert (3).

JUPITER – Gesamtstudie (2008)

Die ursprüngliche JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)-Studie haben wir bereits ausführlich referiert (4) und mussten konstatieren, dass „gesunde“ Männer (≥ 50 Jahre) und Frauen (≥ 60 Jahre) durch Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo nach im Mittel 1,9 Jahren keinen messbaren Nutzen hatten. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt wurde unter Placebo von 2,8 % und unter Rosuvastatin von 1,6 % der Patienten erreicht. Die absolute Risikoreduktion (ARR) betrug folglich 1,2 %, der NNT-Wert = 83, der NTN

(number treated needlessly)-Wert = 82. Unter Rosuvastatin traten mehr neu diagnostizierte Diabetesfälle auf (3,0 %) als unter Placebo (2,4 %). Die Differenz war zwar statistisch signifikant ($P = 0,01$), aber klinisch eher irrelevant (Tabelle 1). JUPITER sollte eigentlich vier Jahre dauern, wurde aber nach im Mittel 1,9 Jahren vorzeitig abgebrochen (5), da unter Placebo mehr Patienten verstarben (2,8 %) als unter Rosuvastatin (2,2 %): ARR = 0,6 %; NNT = 167, NTN = 166.

JUPITER – Diabetes (2012)

Vier Jahre nach der Erstveröffentlichung erschien nun eine Subgruppenanalyse, in der die einbezogenen Patienten stratifiziert wurden (3).

Stratum 1: Patienten ohne Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes.
Stratum 2: Patienten mit mindestens einem von vier Risikofaktoren, einen Diabetes zu entwickeln (metabolisches Syndrom, abnorme Nüchternblutglukose, HbA1c > 6 % und/oder Body-Mass-Index > 30 kg/m²).

Die relevanten Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Bei Patienten ohne Risikofaktoren trägt Rosuvastatin offenbar nicht zur Entwicklung eines Diabetes bei. Der primäre Endpunkt wird aber auch nur marginal gesenkt (ARR: 1,55 %; NNT = 64). Wie üblich verschleiert der statistisch hoch-

signifikante P-Wert von 0,0001 die fehlende klinische Relevanz.

Bei Patienten mit Risikofaktoren ist der ARR-Wert noch geringer (1,06 %) und der resultierende NNT-Wert von 94 demonstriert die Wirkungslosigkeit von Rosuvastatin im Hinblick auf kardio-cerebro-vasculäre Ereignisse. Im Vergleich zu Stratum 1 traten neu diagnostizierte Diabetes-Werte in Stratum 2 insgesamt etwas häufiger auf.

Die „diabetogene“ Wirkung von Rosuvastatin ist allerdings auch hier klinisch bedeutungslos (ARR: 0,94 %, NNH: 106). Nun kann man trotzdem einen „Netto-Effekt“ von Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo errechnen, indem man die ARR-Werte summiert: 1,06 minus 0,94 = 0,12; daraus folgt ein NNT-Wert von 833 (100 geteilt durch 0,12). Auch „gesunde“ Männer und Frauen mit dem einen oder

FAZIT

Der „diabetogene“ Effekt von Rosuvastatin (und anderen Statinen) ist klinisch bedeutungslos, selbst bei Patienten, die Risikofaktoren für Diabetes aufweisen. Im Übrigen zeigt auch diese Analyse wiederum, dass die primäre Prävention mit Statinen, also die Gabe bei Menschen, die noch keine arteriosklerotischen Komplikation erlitten haben, praktisch nichts bringt.

Tabelle 1: Ergebnisse der JUPITER-Studie (modifiziert nach 4 und 5)

17.802 „gesunde“ Männer (≥ 59 Jahre) und Frauen (≥ 60 Jahre) mit den Basiswerten LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l), CRP ≥ 2,0 mg/l und Triglyceride < 500 mg/dl (5,6 mmol/l) wurden randomisiert. Rosuvastatin (20 mg tgl.) versus Placebo. Nachträgliche Subgruppen: Ohne Diabetes-Risikofaktoren (n = 6.095) und mit Diabetes-Risikofaktoren (n = 11.508). Beobachtungsdauer im Mittel 1,9 Jahre, maximal 5,0 Jahre.

Ereignis	Placebo %	Rosuvastatin %	ARR %	NNT n	NNH n	P
Gesamtstudie	(n = 8.901)	(n = 8.901)				
Primärer Endpunkt	2,8	1,6	1,2	83	–	< 0,00001
Diabetes	2,4	3,0	–0,6	–	167	0,01
Ohne Diabetes-Risikofaktoren	(n = 3.047)	(n = 3.048)				
Primärer Endpunkt	2,99	1,44	1,55	64	–	0,0001
Diabetes	0,39	0,39	0	∞	–	0,99
Mit Diabetes-Risikofaktoren	(n = 5.754)	(n = 5.754)				
Primärer Endpunkt	2,73	1,67	1,06	94	–	0,0001
Diabetes	3,54	4,48	–0,94	–	106	0,01

Primärer Endpunkt: Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Revaskularisation, Hospitalisation wegen instabiler Angina pectoris, kardiovaskulärer Tod
ARR: absolute Risikoreduktion (negative Werte: Risikoerhöhung) NNT: number needed to treat NNH: number needed to harm

anderen Risikofaktor für Diabetes ziehen keinen kardiovaskulären Nutzen aus einer Therapie mit Rosuvastatin.

ve-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011; 305: 2556–2564.

5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al.: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195–2207.

Literatur

1. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al.: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375: 735–742.
2. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al.: Risk of incident diabetes with intensi-

3. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al.: Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012; 380: 565–571.
4. Meyer FP: Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2009; 36: 53–55.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer,
Wanzleben-Börde
U_F_Meyer@gmx.de

Neue Arzneimittel

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

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

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

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

Xalkori® (Crizotinib)

Indikation

Xalkori® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Bewertung

Xalkori® (Crizotinib) wurde basierend auf Daten nicht abgeschlossener Studien (Zwischenanalyse) unter Auflagen zugelassen („conditional marketing authorisation“).

Umfangreiche Sicherheitsdaten fehlen und sollen 2013, wie auch Daten zu Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen und zu älteren Patienten, vorgelegt werden. Teils letal verlaufende Hepatotoxizität ist bereits aus den laufenden Studien bekannt.

Die für die Zulassung relevante Studie („pivotal trial“) ist eine unkontrollierte Phase-I/II-Studie (125 vorbehandelte Patienten, medianes Alter 51 Jahre; ECOG Status 0–1 bei 87 % (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = gehfähig).

In der Zwischenanalyse dieser Studie zeigte Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Ansprechraten (objective response rate, ORR) von 61,2 % und ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 9,2 Monaten. Das Gesamtüberleben (OS) lag bei 29,6 Monaten.

Wirksamkeit und Toxizität von Crizotinib können trotz der bisher positiven Ergebnisse nicht sicher beurteilt werden, da vergleichende Studien gegenüber den palliativen medikamentösen Alternativen nicht abgeschlossen sind.

Pharmakologie und klinische Studien

Crizotinib ist ein oral zu verabreichender Inhibitor der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase (CD 246) und ihrer onkogenen Varianten. Es handelt sich um ein neues Wirkprinzip. Etwa 5 % aller Patienten

mit NSCLC weisen eine ALK-Positivität auf.

Der vorläufigen Zulassung liegen die vorläufigen Ergebnisse folgender Studien zugrunde:

- Studie 1001: Für die Zulassung relevante Studie – unkontrollierte, offene Phase-I/II-Studie,
- Studie 1005: unkontrollierte, offene Phase-II-Studie und
- Studie 1007: kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie, in der Crizotinib als Monotherapie (Arm A) mit einer Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel (Arm B) verglichen wird.

Da es sich um Ergebnisse noch nicht abgeschlossener Studien handelt, ist allenfalls eine Projektion des patientenrelevanten Endpunkts Gesamtüberleben (OS) möglich. Es gab keinen Unterschied zwischen dem medianen OS der Zwischenanalyse (40 % der für die Endanalyse notwendigen Beobachtungen) in der Phase-III-Studie zwischen den Therapiearmen (Arm A: 20,3 Monate; 95 % Konfidenzintervall [CI] 18,1 Monate bis not reliable [NR] vs. Arm B: 22,8 Monate; 95 % CI 18,6 Monate bis NR; Hazard Ratio [HR] 1,021; 95 % CI 0,677–1,540; $p = 0,5394$). Eine Ursache hierfür könnte die hohe Cross-over-Rate aus dem Chemotherapie- in den Crizotinib-Arm sein (62 %). Die ORR war mit 65,3 % (95 % CI 57,7–72,4 %) höher für Crizotinib als mit 19,5 % (95 % CI 13,9–26,2 %) für die Vergleichschemotherapie.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war in Arm A (7,7 Monate; 95 % CI 6,0–8,8 Monate) der Studie 1007 statistisch signifikant höher als in Arm B (3,0 Monate; 95 % CI 2,6–4,3) (HR 0,487; 95 % CI 0,371–0,638; $p < 0,0001$).

Auch in den unkontrollierten Studien zeigten sich für Crizotinib ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des medianen PFS: 9,2 Monate (95 % CI 7,3–12,7) in Studie 1001 und 8,5 Monate (95 % CI 6,2–9,9) in Studie 1005.

Crizotinib kann lebensbedrohliche QT-Verlängerungen und Pneumonitiden verursachen, außerdem ist es hepatotoxisch. In der Studie 1007 traten Leberenzym erhöhungen unter Crizotinib bei 38,4 % der Patienten auf, unter Chemotherapie bei 13,5 %.

Die Patienten sollen einen Notfallausweis im Rahmen des Aufklärungsprogramms des Herstellers erhalten.

Insgesamt war Crizotinib in Studie 1007 toxischer als die Vergleichschemotherapie. Die gemeldeten Nebenwirkungs-raten für behandlungsbezogene Nebenwirkungen waren 95,3 % für Crizotinib und 88,3 % für die Vergleichschemotherapie.

Ein Problem sind die unter Crizotinib-Therapie auftretenden ALK-Mutationen mit Resistenzentwicklung gegenüber Crizotinib¹.

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit anderen Histologien als Adenokarzinom (z. B. Plattenepithelkarzinom) liegen nur begrenzte Informationen vor. Vor individuellen Therapieentscheidungen sollte berücksichtigt werden, dass der klinische Nutzen in dieser Subpopulation geringer sein könnte.

Ebenfalls problematisch sind falsch positive ALK-Befunde nach Untersuchung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Es sollte erwogen werden, Patienten mittels zusätzlicher Methoden auf ALK-Positivität zu untersuchen².

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Sehstörungen, Alanin-Aminotransferase erhöht (ALT), Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Verstopfung, Neutropenie, verminderter Appetit, Neuropathie, Schwindel, Dysgeusie, Müdigkeit, Ödeme.

¹ Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al.: EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010; 363: 1734–1739.

² Chihara D, Suzuki R: More on Crizotinib. *N Engl J Med* 2011; 364: 776–777.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): QT-Verlängerung, Hypophosphatämie, Bradykardie, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Pneumonitis, ösophageale Störungen, Dyspepsie, Ausschlag, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Nierenzyste.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Inhibitoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (bestimmte Protease-Inhibitoren wie Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, bestimmte Azol-Antimykotika wie Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol, bestimmte Makrolide wie Clarithromycin, Telithromycin, und Troleandomycin) sollte deshalb vermieden werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft kann ebenfalls die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen und darf deshalb nicht verzehrt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Induktoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, wozu unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut gehören, sollte vermieden werden.
- Crizotinib ist ein mäßiger CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Gabe von Crizotinib mit CYP3A-Substraten mit enger therapeutischer Breite, wozu unter anderem Alfentanil, Cisaprid, Ciclosporin, Ergot-Derivate, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus gehören, sollte vermieden werden. Falls die kombinierte Gabe erforderlich ist, muss eine enge klinische Kontrolle erfolgen.
- Crizotinib kann Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-regulierte Enzyme induzieren (z. B. CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1 mit Ausnahme von CYP3A4). Es wird deshalb zu Vorsicht geraten, wenn Crizotinib in Kombination mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über diese Enzyme metabolisiert werden. Es ist zu beachten, dass die Wirksamkeit von gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva verändert werden kann. Bei Kombination von Crizotinib mit UGT³-Substraten, wie z. B. Paracetamol, Morphin oder Irinotecan kann es ebenfalls zu Veränderungen der Wirksamkeit kommen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Xalkori® (Crizotinib)	
Ältere Patienten	Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren liegen nur begrenzte Informationen, für Patienten über 85 Jahre keine Informationen vor.
Kinder und Jugendliche	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xalkori® bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht (CrCl 60–90 ml/min) bis mäßig (CrCl 30–60 ml/min) eingeschränkte Nierenfunktion: keine Anpassung der Initialdosis. Schwere Nierenfunktionsstörung und Nierenerkrankung im Endstadium: Es liegen keine Daten vor; deshalb können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Untersuchungen bei dieser Patientengruppe. Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung unter strenger Überwachung der Leberfunktion erfolgen (s. Warnhinweise) erfolgen. Bei schwerer Leberfunktionsstörung sollte Xalkori® nicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren	Kann die Fortpflanzung schädigen. Schwangerschaft während Behandlung und für mindestens 90 Tage danach vermeiden (Verhütung bei beiden Geschlechtern notwendig). Keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren.
Anwendung bei Stillenden	Stillen muss während der Behandlung vermieden werden.

Crizotinib in Kombination mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über diese Enzyme metabolisiert werden. Es ist zu beachten, dass die Wirksamkeit von gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva verändert werden kann. Bei Kombination von Crizotinib mit UGT³-Substraten, wie z. B. Paracetamol, Morphin oder Irinotecan kann es ebenfalls zu Veränderungen der Wirksamkeit kommen.

- Crizotinib hemmt intestinales P-Glycoprotein (P-gp). Deshalb kann die Anwendung von Crizotinib zusammen mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin), deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken. Es wird eine enge klinische Überwachung angeraten, wenn Crizotinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.
- In klinischen Studien mit Crizotinib wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder mit Arzneimitteln, die Torsades de pointes induzieren können (z. B. Klasse IA [Quinidin, Disopyramid] oder Klasse III [z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid], Methadon, Cisaprid, Moxifloxacin, Antipsychotika usw.), sorgfältig erwogen werden. Bei Kombination solcher Arzneimittel sollte eine Überwachung des QT-Intervalls erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder mit Arzneimitteln, die Torsades de pointes induzieren können (z. B. Klasse IA [Quinidin, Disopyramid] oder Klasse III [z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid], Methadon, Cisaprid, Moxifloxacin, Antipsychotika usw.), sorgfältig erwogen werden. Bei Kombination solcher Arzneimittel sollte eine Überwachung des QT-Intervalls erfolgen.

- In klinischen Studien wurde das Auftreten von Bradykardien beobachtet; deshalb sollte Crizotinib wegen des Risikos für ausgeprägte Bradykardie mit Vorsicht angewendet werden, wenn es in Kombination mit anderen möglicherweise Bradykardie-auslösenden Substanzen (z. B. Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker wie Verapamil und Diltiazem, Betablocker, Clonidin, Guanfacin, Digoxin, Mefloquin,

³ UDP-Glykosyltransferase

Dosierung und Kosten

Xalkori® (Crizotinib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Monat [€] ²
Hartkapseln	2 x 250 mg ³	7377,56

Stand Lauertaxe: 01.02.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); ³Dosismodifikationen sind der Produktinformation zu entnehmen.

Anticholinesterasen, Pilocarpin) eingesetzt wird.

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen Crizotinib oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörung.

Warnhinweise:

- Hepatotoxizität: Leberfunktionstests einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten zwei Behandlungsmonate zweimal monatlich durchgeführt werden, da-

nach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert; bei Erhöhungen des Gesamtbilirubins über den oberen Normwert (Grad 2 der Common Toxicity Criteria [CTC]), oder ALT/AST ab je 3-fach des oberen Normwerts (Grad 2 CTC) entsprechend häufiger.

- Pneumonitis: Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden und bei Verdacht einer Pneumonitis die Crizotinib-Therapie unterbrochen werden. Wenn andere mögliche Ursachen einer Pneumonitis aus-

geschlossen wurden, sollte bei unter Therapie mit Crizotinib aufgetretener Pneumonitis die Gabe des Tyrosinkinase-Inhibitors dauerhaft abgebrochen werden.

- Wirkungen auf das Sehvermögen: Sehstörungen wie verschwommenes Sehen oder Doppelbilder, traten bei Patienten auf. Es sollte eine augenärztliche Abklärung erfolgen, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Xalkori® vom 14.11.2012.

Stand: 13.02.2013

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Tödliche Agranulozytose unter Novaminsulfon – aus Fehlern lernen

Unter den Nicht-Opioid-Analgetika besitzt Novaminsulfon (Metamizol, Novalgin®) die höchste analgetische Wirkung. Es ist darüber hinaus stark antipyretisch wirksam. Es wurde 1922 in den Handel gebracht und ist als Tablette, Tropfen, Zäpfchen und Injektionslösung verfügbar. Schon lange ist bekannt, dass es zu schweren Agranulozytosen kommen kann. In vielen Ländern (z. B. Großbritannien, USA) wurde Novaminsulfon daher vom Markt genommen. In Deutschland wurde aufgrund des Risikos die Zulassung zu Beginn der 1980-er Jahre beschränkt auf akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, schmerzhafte Koliken und Tumorschmerzen. Bei anderen akuten oder chronischen starken Schmerzen darf es nur eingesetzt werden, wenn andere therapeutische Maßnahmen kontraindiziert sind. Außerdem ist Novaminsulfon zur Behandlung von hohem Fieber zugelassen, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht (1). Die AkdÄ hat vor dem Hintergrund zunehmender Fallberichte

von Agranulozytosen kürzlich darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Novaminsulfon strikt auf die zugelassenen Indikationen beschränkt werden sollte (Deutsches Ärzteblatt, Jg. 108, Heft 33, 19.08.2011).

Über die Häufigkeit der Agranulozytose gibt es unterschiedliche Angaben. 1986 kam die sogenannte Boston-Studie, die Ergebnisse von 300 Kliniken zusammentrug, zu einer Häufigkeit von 1,1 pro 1 Millionen Anwendungen pro Woche (2). Eine neuere schwedische Studie fand ein weitaus höheres Risiko der Agranulozytose von 1 pro 1.439 Verordnungen (3). Die Fachinformation gibt das Ereignis als „sehr selten“ an (< 1:10 000). Das Risiko einer Agranulozytose steigt vermutlich, wenn Novaminsulfon länger als eine Woche angewendet wird.

Im deutschen Spontanmeldesystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand: November 2012) sind 1.800

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Novaminsulfon erfasst. In etwa 350 Fällen davon, werden Agranulozytosen berichtet.

Unabhängig von der Kontroverse um die Häufigkeit, sollte die Agranulozytose als Nebenwirkung von Novaminsulfon bekannt sein. Die Erkrankung ist zwar sehr selten, geht jedoch mit einer hohen Mortalität einher, wenn die Diagnose nicht rechtzeitig gestellt und eine adäquate Therapie eingeleitet wird.

Die Verordnungen von Novaminsulfon (Metamizol) in Deutschland nehmen seit vielen Jahren deutlich zu. Im Jahr 2011 wurden (allein im ambulanten Bereich) 135,2 Mio. DDD verordnet (4).

UAW-Beschreibung

Einem 48-jährigen Familienvater wird wegen „Bandscheibenschmerzen“ Novaminsulfon dreimal täglich eine Tablette

zu 500 mg rezeptiert. Dies entspricht einer Tagesdosis von 1.500 mg (Tageshöchst-dosis laut Fachinformation 4.000 mg). Nach acht Tagen (= 24 Tabletten) benötigt der Patient das Analgetikum nicht mehr und beendet die Einnahme. Drei Tage später wird er mit hohem Fieber und einer heftigen Angina tonsillar in ein Kreiskrankenhaus eingeliefert. Die Frage, ob er Medikamente einnimmt, beantwortet er wahrheitsgemäß mit „nein“. Dass er drei Tage zuvor noch Medikamente eingenommen hat, hat er zu diesem Zeitpunkt bereits vergessen. Er wurde aber auch nicht danach gefragt. Im Aufnahmelabor fällt eine niedrige Leukozytenzahl auf, die überhaupt nicht zu dem hochakuten Krankheitsbild passt und die auch niemand erklären kann. Gegen das hohe Fieber bekommt er drei i.v.- Injektionen Novaminsulfon zu 500 mg. Als sich sein Zustand weiter verschlechtert, wird er in eine HNO-Abteilung verlegt, wo ihm notfallmäßig die Tonsillen entfernt werden. Wegen weiterer Verschlechterung seines Zustandes

wird er schließlich in die medizinische Abteilung eines Universitätsklinikums verlegt. Dort wird die Agranulozytose diagnostiziert und lege artis behandelt. Zwei Tage später erliegt der Mann seiner schweren Erkrankung.

Die Tragik des vorliegenden Falles liegt darin, dass nicht rechtzeitig an diese ja altbekannte UAW gedacht wurde.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Literatur

1. Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg Tabletten“. Stand: Juni 2011.

2. Kramer MS, Lane DA, Hutchinson TA: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS). *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 613–616.

3. Hedenmalm K, Spigset O: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 265–274.

4. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2012.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. Haen, Regensburg

ekkehard.haen@medbo.de

Prof. Dr. med. D. Höffler, Darmstadt

dhoeffler@t-online.de

Dr. med. Th. Stammschulte, Berlin

thomas.stammschulte@akdae.de

Zitate

Neue STIKO-Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Meningokokken

Invasive Meningokokken-Erkrankungen werden vorrangig bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren und bei Jugendlichen beobachtet. In Deutschland werden sie mit über 70 % durch die Serogruppe B, mit ca. 20 % durch die Serogruppe C und in den restlichen Fällen durch die Serogruppen A, W135 und Y verursacht. Die Erkrankungen durch Meningokokken der Gruppe C sind die schwereren. Es gibt leider bislang keinen Impfstoff gegen die häufigste Gruppe, die Meningokokken der Serogruppe B.

Die von der STIKO empfohlene Standardimpfung ab dem 12. Lebensmonat bzw. die Nachholimpfung bis zum vollendeten 17. Lebensjahr wird mit einem Konjugat-Impfstoff der Serogruppe C vorgenommen (1). Neuerdings sind zwei tetravalente Konjugatimpfstoffe (A, C, W135, Y) zugelassen (Nimenrix® ab dem

Alter von 1 Jahr und Menveo® ab dem Alter von 2 Jahren), die jetzt auch eine Impfprophylaxe jüngerer Kinder mit 4-valentem Konjugat-Impfstoff möglich machen (2).

Einzelheiten über diese Impfstoffe mit den aktuellen Studienergebnissen sind online verfügbar (3). Weitergehende Änderungen der Indikationen für eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W135 und Y sind in der neuen Empfehlung nicht enthalten.

Literatur

1. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI): Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2012. *Epidemiol Bull* 2012; Nr. 30: 283–310.

2. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI): Änderung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Meningokokken. *Epidemiol Bull* 2012; Nr. 32: 323–334.

3. Robert Koch-Institut: Infektionsschutz: *Epidemiologisches Bulletin*: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_form.html. Zuletzt geprüft: 15. November 2012.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Wie lange soll man bei einer akuten Pyelonephritis der Frau antibiotisch behandeln?

Bei allen bakteriellen Infektionen stellt sich die Frage nach der Dauer der Behandlung. Einerseits soll die Infektion verlässlich beseitigt werden, andererseits sprechen verschiedene Argumente gegen eine lange Behandlung (Veränderung der körpereigenen Flora, Resistenzzüchtung, UAW, Kosten u. a.). Unter diesen Aspekten ist es verdienstvoll, dass sich schwedische Autoren mit dem Problem befassen, wie lange eine Pyelonephritis bei Frauen behandelt werden soll (1). Die Autoren verglichen eine 7-tägige mit einer 14-tägigen ambulanten Behandlung in einer mulizentrischen randomisierten prospektiven Doppelblindstudie. Die ausschließlich weiblichen, sicher nicht schwangeren Patientinnen erhielten für den genannten Zeitraum 2 x 500 mg Ciprofloxacin täglich. Die Autoren definierten das Vorhandensein einer Pyelonephritis als das Vorliegen von Fieber über 38 Grad C, Flankenschmerzen und Symptomen, die auf eine Harnwegsinfektion hinweisen wie Dysurie und Pollakisurie. Weiterhin untersuchten sie den Urin zytologisch und bakteriologisch und bestimmten das CRP. Der Erfolg wurde definiert als vollständiges Verschwinden aller genannten Symptome bei den Kontrollen, die nach 10-14, 17-21, 24-28 und 42-63 Tagen erfolgten. Wie immer in solchen Studien kam es zu einem nicht unerheblichen Schwund von Patienten, da nicht alle zu den Nachuntersuchungen erschienen oder weil sie die Tabletten nicht regelmäßig einnahmen. Insgesamt blieben dann aber doch 73 Patientinnen in der Gruppe, die nur sieben Tage eine Therapie erhalten hatte. In der Gruppe, die 14 Tage Ciprofloxacin bekam, waren es 83. Nach allen wichtigen Kriterien (Alter,

Ausgangsbefunden wie Fieber, Urinbefunden und CRP) waren beide Gruppen gut vergleichbar. Nach allen Kriterien fand sich nach Therapieende zwischen beiden Gruppen kein Unterschied: In der ersten Gruppe gab es 71 (97 %) Heilungen, festgestellt bei der ersten Untersuchung, und in der zweiten Gruppe 80 (96 %) zum gleichen Zeitpunkt. In der ersten Gruppe kam es zum Therapieversagen oder einer wiederkehrenden Symptomatik in fünf Fällen (7 %), in der zweiten Gruppe in sechs Fällen (7 %).

Wir hatten bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis darauf hingewiesen, dass kurz behandelt werden sollte (höchstens drei Tage), aber sehr kurzfristig kontrolliert werden muss (2). Ganz einfache Beobachtungen (Fieber? Dysurie? Harntrübung?) sollte die Patientin selbst durchführen und notieren. Sind die genannten drei einfachen Parameter nicht spätestens am zweiten Tage zumindest gebessert, muss bei der unkomplizierten Zystitis ein Therapieversagen vermutet werden.

Nach dieser Arbeit (1) ist eine 14-tägige Behandlung in der Indikation „Pyelonephritis“ also überflüssig und bringt nur Nachteile. Kurzfristige Kontrollen

wie bei der unkomplizierten Zystitis sind unabdingbar. Die kurzfristige Behandlung (höchstens 7 Tage) und sehr kurzfristige, am besten in den ersten Tagen tägliche Kontrollen sind das richtige Vorgehen. Letztere können das Versagen der Therapie aufgrund resistenter Keime erfassen und verhindern, dass die Patientin gar in eine Urosepsis gerät. Die schwedischen Autoren hatten es zwar nur mit einer geringen Zahl von gegen Ciprofloxacin-resistenten oder minder empfindlichen Keimen zu tun (18 %), aber diese günstige Situation muss nicht für alle Standorte in Deutschland gelten.

Literatur

1. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB et al.: Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 484–490.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): *Arzneiverordnungen*. 22. Aufl.; Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

FAZIT

Bei der akuten Pyelonephritis der Frau ist eine 7-tägige einer 14-tägigen Behandlung mit Ciprofloxacin nicht unterlegen. Enge Kontrollen vor allem zu Beginn der Therapie sind unverzichtbar.

Terminankündigung

119. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

**Montag, 08.04.2013, 12.00–13.30 Uhr Museum Wiesbaden, Friedrich-Ebert-Allee 2,
65185 Wiesbaden (gegenüber Rhein-Main-Hallen)**

Symposium der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Zusatznutzen von neuen Arzneimitteln – Konsequenzen aus dem AMNOG für die rationale Arzneimitteltherapie“

Programm:

Moderation: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin,
Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach AMNOG – Status quo
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen, Vorstandsmitglied der AkdÄ

Bewertung des Zusatznutzens aus Sicht des Onkologen
Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Fetscher, Lübeck, Mitglied der AkdÄ

Bewertung des Zusatznutzens aus Sicht des Hepatologen
Prof. Dr. med. Daniel Grandt, Saarbrücken, Vorstandsmitglied der AkdÄ

Resümee

Auskunft: Karoline Luzar, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,
E-Mail: karoline.luzar@akdae.de, Telefon: 030-400456-500, Fax: 030-400456-555

4. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

13. und 14. Juni 2013, Berlin, Berliner Congress Center am Alexanderplatz

Gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit,
veranstaltet von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

In Zusammenarbeit mit: Institut für Arzneitherapiesicherheit, Aktionsbündnis Patientensicherheit, Aktionsplan zur
Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland.

Themen:

- Steigerung der Adhärenz
- Intersektorale und interprofessionelle Kommunikation
- Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern
- Ökonomische Aspekte (Anreizsysteme) der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)
- Studien zur Erfassung der Situation der AMTS in Deutschland
- Qualitätsmanagement und AMTS
- AMTS in der Pädiatrie
- Polypharmazie

Anmeldungsmöglichkeit und weitere Informationen unter: www.patientensicherheit2013.de