



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. Höfler

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)

Editorial

Glossar zu Klinischen Studien

Seite 114

Das aktuelle Thema

Halitosis – ein Symptom mit sozialen Auswirkungen

Seite 115

Therapie aktuell

Aktuelle Antibiotikaresistenz

Seite 118

Tumorschmerztherapie

Seite 120

Sekundärprävention nach zerebraler Ischämie

Seite 124

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Was tun bei einem asymptomatischen Mann mit einer vergrößerten Prostata?
Finasterid oder Dutasterid?

Seite 126

Neue Arzneimittel

Perjeta® (Pertuzumab)

Seite 128

Dificlir® (Fidaxomicin)

Seite 131

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Noch einmal: Hydroxyethylstärke (HES) – nicht verwenden!

Seite 133

Medikamentenmissbrauch im Alter

Seite 134

Aus der Praxis – Für die Praxis

Spender-Faeces in der Behandlung rezidivierender Clostridium
difficile-Infektionen

Seite 135

In eigener Sache

Terminhinweis

Seite 136

Glossar zu Klinischen Studien

Es werden bei klinischen Studien immer wieder Begriffe benutzt, die nicht allen Kollegen bekannt sind. Wir fanden eine Zusammenstellung (1), die wir hier mit Genehmigung des Verfassers und des Verlages in Auszügen wiedergeben:

Benefit:

Wird ein erwünschter Endpunkt (z. B. Symptomfreiheit für ein Jahr) in einer Studie durch die Intervention verbessert, wird von einer Benefitzunahme („benefit increase“) gesprochen. Die Benefitzunahme wird errechnet wie die Risikoreduktion.

Beobachtungsstudie: Eine Studie, in der Untersuchungen, aber keine Interventionen an einem Kollektiv durchgeführt werden. Dazu gezählt werden z. B. -> Kohortenstudien und -> Fall-Kontroll-Studien.

«**bias**»: siehe → Fehler, systematischer

«**confounding**» («**left out variable error**»): Systematischer Fehler, insbesondere bei Ergebnissen epidemiologischer Studien, verursacht durch bekannte oder unbekannte Faktoren, die den untersuchten Endpunkt beeinflussen, aber bei der Analyse nicht berücksichtigt werden (können).

Efficacy

Wirksamkeit d. h. Erreichen des erwünschten Endpunktes unter Studienbedingungen

Effectiveness

Wirksamkeit d. h. Erreichen des erwünschten Endpunktes unter Alltagsbedingungen

Endpunkt: Ereignisse/Parameter, die der Fragestellung entsprechend in einer Studie registriert werden (z. B. Cholesterin-Werte, Myokardinfarkte, Todesfälle). Je nach ihrer klinischen Relevanz werden Endpunkte als «hart» oder «weich» bezeichnet (siehe → Surrogatparameter).

Endpunkt, primärer: Derjenige Endpunkt, auf den die Studienanlage zugeschnitten ist. Die erforderliche Studiengröße und die → Macht der Studie werden für diesen Endpunkt berechnet.

Fall-Kontroll-Studie: Eine retrospektive Studie, wo zu einer Gruppe von Merkmalsträgern (z. B. Frauen mit osteoporotischen Wirbelbrüchen) eine sonst möglichst vergleichbare Kontrollgruppe ohne das untersuchte Merkmal gesucht wird («**matching**»). Gesucht werden Unterschiede in der Vorgeschichte (z. B. Milchkonsum, Einnahme von Kontrazeptiva), die das Auftreten des untersuchten Merkmals oder der Zielerkrankung erklären könnten.

Fehler, systematischer (→ «bias**»):** Durch die Studienanlage verursachte Verzerrung der Resultate. Verursacht z. B. durch nicht zufällige Auslese der Vergleichsgruppen (Selektions-Bias), durch den Verlust von Teilnehmern der Studie (Verlust-bias) u. a.

«**hazard ratio**»: «**Hazard**» bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis eintritt. Wie bei einer Überlebenszeitanalyse wird dabei der Zeitpunkt berücksichtigt, wann das Ereignis eintritt. Im Gegensatz zum relativen Risiko wird also mit einer «**hazard ratio**» nicht nur ein Ausbleiben sondern auch ein späteres Eintreffen eines Ereignisses als Effekt erfasst. Der Effekt sieht deshalb meistens grösser aus, wenn er als «**hazard-ratio**» dargestellt wird.

«**intention to treat**»: Bei der Auswertung der Studienresultate werden alle Untersuchten zu der Studiengruppe gerechnet, der sie vor Beginn der Intervention zugeteilt waren (auch wenn die Intervention nicht wie geplant durchgeführt werden konnte z. B. nicht über die geplante Zeit).

Interventionsstudie: Im Gegensatz zur Beobachtungsstudie wird ein Studien-

kollektiv nicht nur beobachtet, sondern es wird auch eine Intervention durchgeführt.

Kohortenstudie: → vergleichende Beobachtungsstudie, in der eine Gruppe von Personen (Kohorte) mit bestimmten gemeinsamen Merkmalen (z. B. Wohnort, Altersgruppe, Krankheiten) über einen definierten Zeitraum hinweg beobachtet wird (z. B. hinsichtlich des Auftretens von neuen Erkrankungen oder Komplikationen). Kohortenstudien können prospektiv oder retrospektiv durchgeführt werden.

«**Macht**» («**power**»): Die errechnete Wahrscheinlichkeit, mit der in einer Studie ein bestimmter Effekt (z. B. Verminderung der Todesfälle) statistisch signifikant erfasst werden kann. Hängt ab von der Studiengröße, vom Signifikanz-Niveau und von der absoluten Risikoreduktion.

«**number needed to treat**» (**NNT**): Zahl der Personen, die behandelt werden müssen, um ein ungünstiges Ereignis zu verhindern. Entspricht dem Reziprokwert der absoluten Risikoreduktion (→ Risikoreduktion, absolute). $NNT = 1 / ARR$.

«**odds ratio**»: «Odds» entspricht der «Chance», dass ein bestimmtes Ereignis eintritt, bezeichnet also etwas Ähnliches wie ein Risiko, wird aber (wie beim Pferderennen) als Verhältnis (z. B. 1:9) angegeben. Die «odds ratio» ist das Verhältnis von zwei Chancen in verschiedenen Gruppen und wird wie das relative Risiko als Dezimalbruch angegeben.

«**outcome**»: Das Untersuchungsergebnis einer Studie bezüglich der → Endpunkte.

p-Wert («probability**»):** Bezeichnet die Wahrscheinlichkeit der «Null-Hypothese», d. h. dass das beobachtete Resultat durch Zufall zustande kam. Wird in Dezimalbrüchen angegeben (0,05 entspricht 5%).

Randomisiert-kontrollierte Studie: Eine → Interventionsstudie, bei der die Zuteilung in die Interventions- bzw. Kontroll-Gruppen nach dem Zufall erfolgt.

Risikoreduktion, absolute (ARR): Verminderung des absoluten Risikos für ein Ereignis durch eine Intervention. Wird in Prozenten angegeben und berechnet als Differenz zwischen den Ereignisraten in der experimentellen (E) und Kontrollgruppe (K).

$ARR = E - K$.

Signifikanz, statistische: Als statistisch signifikant gilt ein Resultat, wenn die errechnete Wahrscheinlichkeit, dass es zufällig zu Stande gekommen ist, eine bestimmte Grenze unterschreitet (in klinischen Studien meistens 5% oder 0,05; siehe auch p-Wert).

Studie, prospektive: Die Studienpopulation wird vorgängig definiert (z. B. HIV-Positive) und anschließend beobachtet (z. B. bezüglich Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen) (→Kohortenstudie).

Studie, retrospektive: Bei einer im Nachhinein definierten Studienpopulation (z. B. Pflegeheim-Insassen) werden frühere Merkmale (z. B. Zigarettenrauchen) in Beziehung zu inzwischen eingetretenen Endpunkten (z. B. Alzheimer-Demenz) gesetzt.

Surrogatmarker: Ein für sich allein wenig bedeutender Endpunkt (z. B. Knochendichte), der an Stelle eines klinisch relevanten Endpunktes (z. B. pathologische Fraktur) untersucht wird.

Validität: Die «Verlässlichkeit» der Studienergebnisse = Freiheit von systematischen Fehlern (bias). Interne Validität: Sind die beobachteten Resultate in Bezug auf das untersuchte Kollektiv gültig? Externe Validität: können die Studienresultate auf die Situation in Klinik und Praxis übertragen werden?

Verblindung: Die Teilnehmenden und/oder die Untersuchenden sollen nicht herausfinden können, bei *wem welche* Intervention durchgeführt wird.

Vertrauensbereich, («confidence interval», CI): Bezeichnet den Bereich, in dem aufgrund statistischer Berechnungen mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (z. B. 95 %) das wahre Resultat liegt (siehe auch → Signifikanz, statistische).

Das Original dieser Zusammenstellung findet sich in:

Infomed-screen Nov./Dez.2010 Seite 48-50, Verfasser: Dr. med. Peter Ritzmann, Feuerthalen, CH

Literatur

1. Ritzmann P: Klinische Epidemiologie kurz erklärt: Glossar zu den klinischen Studien. infomed-screen 2003; Heft 6 (Nov./Dez.).

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*Dr. med. P. Ritzmann, CH- Feuerthalen
Gekürzt und zusammengefasst von HÖ.*

Das aktuelle Thema

Halitosis – ein Symptom mit sozialen Auswirkungen

Was ist Halitosis?

Der Begriff Halitosis (lat. *halitus*: Dunst, Hauch) beschreibt einen „üblen Geruch der Ausatemluft“. Halitosis ist keine Erkrankung, sondern ein Symptom für physiologische und verschiedene pathologische Vorgänge, die oraler oder extraoraler Ursache sein können. In verschiedenen Umfragen aus der Schweiz und Japan geht jeder zweite bis vierte Befragte davon aus, von Halitosis betroffen zu sein (1;2). Für Deutschland liegen nur wenige Daten vor. In einer von uns durchgeführten nicht bevölkerungsrepräsentativen Querschnittsuntersuchung zur Prävalenz der Halitosis im Jahr 2010 gaben 35 % aller Patienten der Zahnklinik Münster in ihrer Anamnese an, unter Halitosis zu leiden. Dies waren

38% aller Frauen und 32 % aller Männer. Die sozialen Auswirkungen der Halitosis dürfen nicht unterschätzt werden. Beispielsweise geben Patienten unserer Mundgeruchsprechstunde oft an, Konversationen zu vermeiden und mit der Angst zu leben, sie könnten auf andere Personen abstoßend wirken.

Ursachen und Formen der Halitosis

In erster Linie ist Halitosis eine Folge der bakteriellen Zersetzung von Proteinen. Durch bakterielle Proteolyse entstehen Aminosäuren, die durch bakterielle Aminolyse wiederum gespalten werden. Es entstehen flüchtige Schwefelverbindungen wie z. B. Methylmercaptan, Schwe-

felwasserstoff und Dimethylsulfid, die übelriechend sind. Auch andere Abbauprodukte, wie z. B. die Polyamine Cadaverin und Putrescin, „riechen“ (3). An den Abbauprozessen sind hauptsächlich gramnegative anaerobe Bakterien beteiligt. Unter anderem sind dies Bakterien wie *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* oder *Treponema denticola*, die auch bei Parodontitis (entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates) eine Rolle spielen.

Orale Ursachen

Entgegen der vorherrschenden Meinung, die Halitosis habe hauptsächlich gastroenterologische Ursachen, liegt die Ursache für Halitosis zu 80-90% im ora-

len Bereich. Häufigste Geruchsquelle ist hier die Zunge, gefolgt von Gingivitis und Parodontitis (4). Die Zunge ist aufgrund ihres anatomischen Aufbaus eine optimale Nische für Bakterien. In den Furchen und Krypten der Zunge sammeln sich zudem abgestorbene Zellen, Blutbestandteile und Speisereste an, die dort von Bakterien verstoffwechselt werden. Interdentale Plaque ist aufgrund ihrer bakteriellen Bestandteile ebenso eine Geruchsquelle. Die Anlagerung bakterieller Plaque ist in den meisten Fällen die Entstehungsursache einer Gingivitis. Aber auch insuffizienter Zahnersatz oder un gepflegte Prothesen können Geruchsquellen sein. Dementsprechend sollte der Zahnarzt der erste Ansprechpartner für den unter Mundgeruch leidenden Patienten sein.

Ursachen aus dem Hals-Nasen-Ohren-Bereich

In circa einem von zehn Fällen hat der Mundgeruch seine Ursache im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. In diesen Fällen ist oftmals auch ein schlechter Geruch aus der Nase wahrnehmbar. Die Ursachen sind meist Tonsillitiden oder Sinusitiden, die in einigen Fällen zu einem sogenannten „Postnasal Drip“ führen. Als „Postnasal Drip“ wird ein aus dem Nasenraum auf den Zungengrund tropfendes Sekret bezeichnet. Es begünstigt das Bakterienwachstum auf dem Zungengrund und somit auch die Entstehung der Halitosis. Inkorporierte Fremdkörper, wie zum Beispiel eine Erbse, die sich ein Kind beim Spielen in die Nase gesteckt hat, sind eher selten. Patienten mit Abszessen oder Tumoren im Kopf-Hals-Bereich stellen sich aufgrund der mit diesen Befunden assoziierten allgemeinen Beeinträchtigungen meist nicht primär wegen Halitosis bei einem Arzt vor. Auch ließe die Allgemeinsymptomatik relativ schnell auf die kausalen Erkrankungen schließen.

Internistische Ursachen

Internistische Ursachen für Halitosis sind beispielsweise Diabetes mellitus (Acetongeruch), Nierenleiden (fötor uræmicus) oder Leberversagen (fötor hepaticus), eitrige Bronchitis, Lungentumore

oder -abszesse sowie Tumore des oberen Respirationstraktes

Physiologische Formen der Halitosis

Halitosis muss nicht zwangsläufig Symptom einer Erkrankung sein. So ist ein „schlechter Atem“ am Morgen ein Beispiel für eine physiologische Halitosisform ohne pathologischen Hintergrund. Ebenso kann es nach einer längeren Hungerphase zur Entwicklung von Mundgeruch kommen. Darüber hinaus ist bekannt, dass verschiedene Lebensmittel wie Knoblauch, Zwiebeln, Kaffee oder Milchprodukte eine temporäre Halitosis verursachen können.

Pseudohalitosis und Halitophobie

Zudem gibt es Patienten, die davon überzeugt sind eine Halitosis zu haben, die jedoch nicht diagnostizierbar bzw. über das physiologische Maß hinaus objektivierbar ist. Hier handelt es sich um eine Pseudohalitosis oder eine Halitophobie. Diese beiden Formen der Wahrnehmungsstörung unterscheiden sich darin, dass sich der Patient mit Pseudohalitosis davon überzeugen lässt, dass er keinen Mundgeruch hat. Der Halitophobiker hingegen lässt sich nicht davon überzeugen, dass keine pathologische Geruchssymptomatik vorliegt.

Diagnostik

Geruchsdiagnostik

Ein diagnostisches Mittel zur Halitosisdiagnostik ist die Untersuchungen mit dem eigenen Geruchssinn, d.h. Geruchsdiagnostik durch die Nase des geschulten Untersuchers (organoleptische Untersuchung). Darüber hinaus werden technische Messgeräte, wie Gaschromatographen oder Sensorgeräte zur Bestimmung der flüchtigen Schwefelverbindungen eingesetzt. Gaschromatographen sind für Probenauswertungen in technischen Laboratorien konzipiert, wohingegen die kleinen Sensorgeräte ihren Einsatz in der Praxis finden. Bei Sensorgeräten (bspw. „Halimeter[®]“) wird die Ausatemluft über einen Strohm-

halm/Schlauch dem Sensor im Inneren des Gerätes zugeführt. Der Gehalt an flüchtigen Schwefelverbindungen der Ausatemluft wird in „ppb“ angezeigt.

Mit der organoleptischen Untersuchung kann prinzipiell eine Vielzahl von unterschiedlichen Gerüchen wahrgenommen werden. Jedoch ist die Geruchswahrnehmung bei verschiedenen Untersuchern nicht identisch. Bei der organoleptischen Untersuchung riecht der Untersucher die Ausatemluft des Patienten aus verschiedenen Abständen, während dieser beispielsweise bis zwanzig zählt (Zählmethode). Anhand des wahrgenommenen Geruchs und der Entfernung, aus welcher dieser als erstes wahrgenommen wird, wird die Geruchsstärke bestimmt. Die organoleptische Untersuchung ist unkompliziert und einfach durchführbar. Ihre Validität ist abhängig vom Erfahrungsgrad des Untersuchers.

Die Gerätemessungen sind prinzipiell objektive Messmethoden um den Gehalt an „riechenden“ Stoffen in der Ausatemluft zu bestimmen. So ist für Untersucher und Patienten objektiv messbar, ob eine Halitosis diagnostiziert werden kann oder nicht. Darüber hinaus können die gemessenen Werte mehrerer Untersuchungen verglichen werden. Insbesondere bei der Pseudohalitosis ist die objektive Diagnostik mittels Gerät hilfreich.

Ist keine Halitosis zu diagnostizieren, sollte dies dem Patienten auch so mitgeteilt werden. Ist der Patient nicht davon zu überzeugen, dass bei ihm keine Halitosis zu finden ist, sollte ein erneuter Termin zu einer anderen Tageszeit vereinbart werden. um den ggf. tageszeitlichen Veränderungen der Halitosis gerecht zu werden. Wenn möglich sollte der Patient hierzu eine Vertrauensperson mitbringen, die weitere Auskünfte geben kann (5).

Klinische Untersuchung

Wird bei dem Patienten eine Halitosis diagnostiziert, wird im Folgenden nach den Geruchsquellen gesucht, bzw. werden vermeintliche Quellen ausgeschlossen. Zur klinischen Untersuchung des

Patienten gehören die Palpation der Halslymphknoten, um entzündliche Prozesse auszuschließen, die Inspektion des oralen Weichgewebes auf Veränderungen hin, ein Schnellbefund des Zahnhalteapparates (Parodontaler Screeningindex) und der zahnmedizinische Grundbefund, in dem Füllungen und Zahnersatz aufgenommen werden. Auch der Oropharynx sollte inspiziert werden, um z. B. eine Tonsillitis, „Postnasal Drip“ oder Tumore auszuschließen. Ist nach der Untersuchung eine orale Ursache für die Halitosis auszuschließen, sollte eine Untersuchung durch den HNO-Arzt oder den Internisten erfolgen.

Therapie

Therapie bei oraler Ursache

Ist bei dem Patienten, wie in den meisten Fällen, der Zungenbelag die Ursache, erfolgt eine professionelle Zungenreinigung. Der Patient wird zusätzlich instruiert, zweimal täglich im Rahmen der häuslichen Mundhygiene seine Zunge zu säubern. Mit speziellen Zungenreinigern/-bürstchen wird der Zunge aufgelagerter Debris (Bakterien, Speisereste und Zellbestandteile) mechanisch entfernt. Diese Mundhygienehilfsmittel haben einen zahnbürstenähnlichen Griff an den sich ein fächerförmiges, mit Lamellen oder kurzen Bürstchen besetztes Ende anschließt.

Zwar geben viele Patienten an, ihre Zunge regelmäßig zu reinigen. Wird die Zunge inspiziert, wird jedoch schnell ersichtlich, dass oft nur die vorderen zwei Drittel gereinigt werden. Die Gerüche entstehen aber meist am Zungengrund. Um auch dort gut reinigen zu können, kann der Patient seine Zunge z. B. mit einem Stofftaschentuch festhalten. Die Verletzungsgefahr der Zunge ist bei der häuslichen Zungenreinigung gering.

Unterstützend zu einer Verbesserung der häuslichen Mundhygiene kann auch eine Umstellung der Ernährung dienen. Patienten sollten möglichst Nahrungsmittel zu sich nehmen, die – wie beispielsweise vollkornhaltige Nahrungsmittel oder Rohkost – zu einer natürlichen Zungenreinigung beitragen.

Sinnvoll ist es, die Zähne nach dem Essen mit einer Zahnbürste zu reinigen. Zusätzlich können, bei gegebener Indikation, auch Zahnzwischenraumbürstchen benutzt werden. Liegen eine Gingivitis oder Parodontitis vor, sollten eine entsprechende kausale Therapie und eine individuell angepasste Mundhygieneinstruktion beim Zahnarzt erfolgen. Insuffiziente Restaurationen oder schlechter Zahnersatz sollten erneuert werden. Bei mangelhaft gepflegtem herausnehmbaren Zahnersatz sollte dieser professionell gereinigt und der Patient zur adäquaten Pflege instruiert werden. Bei Patienten die bei der Geruchsdiagnostik keine Halitosis aufweisen wird keinerlei Therapie durchgeführt. Beim Vorliegen einer physiologischen Halitosis werden die Betroffenen darauf hingewiesen, wie wichtig eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und regelmäßige Nahrungsaufnahme sind.

Therapie bei extraoraler Ursache

Sind durch den Zahnarzt keine oralen Ursachen für den schlechten Geruch zu diagnostizieren, sollte eine weitere Diagnostik durch den Hals-Nasen-Ohrenarzt und/oder den Internisten erfolgen.

Chemische Hilfsmittel

Da die Halitosis immer mehr in das Bewusstsein unserer Patienten tritt, hat auch die Pharmaindustrie reagiert und verschiedene Produkte gegen Mundgeruch auf den Markt gebracht. Es gibt diverse Zahnpasten und Mundspüllösungen mit Inhaltsstoffen wie Zink-Lactat, Chlorhexidindigluconat oder ätherischen Ölen. Zinkionen aus dem Zink-Lactat sollen Schwefelionen binden und so die Entstehung flüchtiger Schwefelverbindungen verhindern. Diese Spüllösungen und Zahnpasten können therapieunterstützend sein, sind jedoch nur temporär wirksam. Gängige Mundspüllösungen, Kaugummis und Lutschbonbons enthalten Menthol, das den Mundgeruch lediglich kurzfristig überdeckt.

Antibakterielle Wirkstoffe

Chlorhexidindigluconat ist eines der effektivsten Mittel zur Plaqueinhibition. Zwischen dem kationischen Wirkstoff

und den anionischen Anteilen der Zellmembran der Bakterien entstehen elektrostatische Anziehungskräfte. Chlorhexidindigluconat verhindert so eine Anheftung der Bakterien an das Schmelzoberhäutchen des Zahnes und damit die Plaqueentstehung. Zudem wirkt es in niedrigen Konzentrationen bakteriostatisch und in hohen Konzentrationen bakterizid. Ätherische Öle sind hydrophob und ermöglichen, dass Bakterien emulgiert und anschließend eliminiert werden können. Zudem werden bakterielle Proteine durch ätherische Öle denaturiert. Triclosan ist ein Wirkstoff mit antibakteriellen und antiinflammatorischen Eigenschaften. Die antimikrobielle Wirksamkeit des Triclosans beruht auf der Destabilisierung der bakteriellen Zellmembran durch Hemmung der Enoyl-Acyl-Carrier Proteinreduktase. Die Verwendung von Triclosan in Zahnpasten wurde in verschiedenen Untersuchungen kritisch geprüft und als nutzbringend und unbedenklich bewertet. Der weitverbreitete Einsatz von Triclosan wird jedoch vor dem Hintergrund einer potentiellen Resistenzproblematik sowie einer andauernden Diskussion über etwaige toxische Nebenwirkungen zunehmend kritisch gesehen.

Der Effekt von Antibiotika zur Therapie einer Halitosis ist nicht ausreichend untersucht. Durch die intraorale Biofilmbildung ist fraglich, ob ein relevantes Ausmaß an Bakterien ohne mechanische Therapie erfasst wird. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich parodontalpathogene geruchsbildende Bakterien, z. B. *Porphyromonas gingivalis*, nicht durch adjuvante Antibiotikagaben aus intraoralen Nischen eliminieren lassen (6).

Literatur

1. Bornstein MM, Stocker BL, Seemann R et al.: Prevalence of halitosis in young male adults: a study in swiss army recruits comparing self-reported and clinical data. J Periodontol 2009; 80: 24–31.
2. Yokoyama S, Ohnuki M, Shinada K et al.: Oral malodor and related factors in Japanese senior high school students. J Sch Health 2010; 80: 346–352.

FAZIT

Halitosis ist ein Symptom, das ungefähr jeden vierten Menschen betrifft. Äußert ein Patient, unter Mundgeruch zu leiden, ist eine Geruchsdiagnostik unerlässlich. Vor der Therapie muss die Geruchsquelle identifiziert werden. So werden gegebenenfalls unnötige Therapien, wie operative Entfernung der Tonsillen oder Magenspiegelungen, vermieden. In circa 90% der Fälle entsteht der üble Geruch in der Mundhöhle. Dementsprechend sollte der Zahnarzt der erste Ansprechpart-

ner bei Halitosis sein. Auf die Gabe von Antibiotika sollte aufgrund der Resistenz- und Biofilmproblematik verzichtet werden.

Andere chemische Hilfsmittel wie Spüllösungen sind zur Bekämpfung der Halitosis nur begrenzt wirksam. Daher lässt in der Regel eine Verbesserung der Mundhygiene und der Zungenhygiene bei entsprechender Compliance des Patienten den größten Therapieerfolg erwarten.

3. Loesche WJ, Kazor C: Microbiology and treatment of halitosis. *Periodontol* 2000 2002; 28: 256–279.

4. Delanghe G, Bollen C, van SD, Feenstra L: [Halitosis, foetor ex ore]. *Ned*

Tijdschr Tandheelkd 1998; 105: 314–317.

5. Seemann R: Halitosismanagement in der zahnärztlichen Praxis. Balingen: Spitta Verlag, 2006.

6. Ehmke B, Moter A, Beikler T et al.: Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol* 2005; 76: 749–759.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von Autor und Koautor verneint.

Dr. med. dent. Anna Maria Kettner, Münster

und

Prof. Dr. med. dent. Benjamin Ehmke, Münster

AnnaMaria.Kettner@ukmuenster.de

Therapie aktuell

Aktuelle Antibiotikaresistenz

Tabellen zur Antibiotikaresistenz bakterieller Erreger haben wir in den Jahren 2008 und 2010 in dieser Zeitschrift publiziert und einfache Beispiele für die praktische Nutzung im Sinne einer kalkulierten Antibiotikatherapie gegeben (1;2). Derartige Zusammenstellungen müssen jedoch regelmäßig aktualisiert werden. Auch die hier neu vorgelegte Tabelle mit Daten des Jahres 2012 ist wiederum eine umfassende und aussagekräftige, aber dennoch einfache und übersichtliche Darstellung „für die Kitteltasche“, wie sie sich in unserem Klinikum in Ludwigshafen bewährt hat. Die Besonderheit dieser Darstellung ist die Angabe in so genannten Resistenzindizes (RI).

Wissenschaftliche Grundlage

Hierfür wurden alle Erstisolate aerober Bakterien mit dazugehörigen Resistenz-

testungen aus Materialien von stationären und ambulanten Patienten des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein, Klinikum der Maximalversorgung mit großen Ambulanzen und einem weiten links- und rechtsrheinischen Einzugsbereich in der Metropolregion Rhein-Neckar-Raum, über ein Labor-EDV-System erfasst. Alle Resultate wurden nach dem SIR-System bestimmt: S = sensibel; I = intermediär; R = resistent. Absolute Zahlen wurden in so genannte Resistenzindizes (RI) nach GRIMM (Literatur bei 1) wie folgt umgerechnet:

$$\text{Resistenzindex (\%)} = \frac{\text{Isolate resistent} + \frac{1}{2} \text{Isolate intermediär}}{\text{Isolate gesamt}}$$

Die häufig geübte Praxis, entweder den prozentualen Anteil der sensiblen Isolate oder den der resistenten Isolate eines Erregers anzugeben, reicht nicht aus. Ins-

besondere sind Kurzzusammenfassungen in Monographien und Mitteilungen der Pharmaindustrie mit Plus- und Minuszeichen als zu ungenau abzulehnen. Werden beide Werte (S und R) oder auch noch der prozentuale Anteil der intermediären Isolate (I) dokumentiert, entsteht eine unübersichtliche Datenflut, die sich schlecht tabellarisch darstellen lässt und auf wenig Akzeptanz bei klinisch tätigen Ärzten stößt. Ebenso sind die in wissenschaftlichen Veröffentlichungen üblichen Angaben in minimalen Hemmkonzentrationen als Prozentangaben (MHK 50; MHK 90) für den klinisch-praktisch Tätigen nicht brauchbar. In dieser Situation ist die Berechnung des RI die kürzeste und doch statistisch aussagefähigste Charakterisierung der Resistenzlage. Der Wert gewichtet die resistenten Isolate mit 100 % und die intermediären Isolate mit 50 % und erlaubt eine komprimierte Darstellung (Tabelle 1).

Tabelle 1: Aktuelle Antibiotikaresistenz, Klinikum Ludwigshafen; Stand 2012, Resistenzindex (RI), (n. d.) nicht getestet

In der obersten Zeile sind die Antibiotika aufgelistet und in der ersten linken Spalte die Keime, oben grampositive, unten gramnegative Bakterienspezies. RI ≤ 10 % sind hellgrün hinterlegt, RI > 10 % ≤ 50 % grün und RI > 50 % dunkelgrün. (Für die statistische Methodik und das Tabellen-Layout danken wir Herrn Dr. med. Ulrich Burkhardt, Universität Heidelberg.)

	Staphylococcus aureus	1466	81	25	81	26	81	26	26	38	36	0	4	1	38	37	0	0	0	0	0	1	0	1
	Staphylococcus capitis	15	33	0	33	0	33	0	0	0	0	0	0	67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Staphylococcus epidermidis	1072	91	74	91	74	91	74	74	74	62	37	9	16	70	51	0	0	0	0	0	12	0	7
	Staphylococcus haemolyticus	177	89	84	89	84	89	84	84	83	77	70	13	3	93	35	1	0	0	0	0	10	0	5
	Staphylococcus hominis	116	83	68	83	68	83	68	68	53	51	41	23	11	73	57	0	0	0	0	0	16	0	12
	Staphylococcus lugdunensis	32	28	0	28	0	28	0	0	0	0	0	3	6	9	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	Staphylococcus warneri	36	64	61	64	61	64	61	61	64	63	3	8	3	57	54	0	0	0	0	0	3	0	0
	Enterococcus faecalis	1765	100	0	0	0	0	0	100	100	44	44	79	2	100	100	0	0	0	0	0	0	0	7
	Enterococcus faecium	459	100	100	100	100	100	100	100	93	95	88	20	8	100	100	2	15	1	0	0	0	0	27
	Streptococcus agalactiae	99	0	0	0	0	0	0	0	6	11	5	0	68	0	27	14	0	0	0	0	0	0	4
	S. pneumoniae/ andere Streptokokken	81	7	n.d.	5	5	5	5	3	8	n.d.	4	13	20	n.d.	23	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
	Corynebacterium spp.	66	51	42	50	38	47	29	35	67	60	70	n.d.	82	69	71	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	0	n.d.	n.d.
	Haemophilus influenzae	57	100	100	23	8	22	2	0	2	2	16	n.d.	n.d.	100	100	n.d.	100	n.d.	100	n.d.	100	n.d.	n.d.
	Escherichia coli	2448	100	100	53	19	50	49	51	30	33	33	40	0	100	100	100	100	100	100	100	100	2	n.d.
	Enterobacter aerogenes	57	100	100	100	100	32	31	24	100	25	4	19	5	100	100	100	100	100	100	100	100	42	n.d.
	Enterobacter cloacae	264	100	100	100	100	30	28	22	100	25	10	12	16	100	100	100	100	100	100	100	100	49	n.d.
	Citrobacter freundii	82	100	100	100	100	15	11	100	11	6	18	8	1	100	100	100	100	100	100	100	100	2	n.d.
	Citrobacter koseri (diversus)	94	100	100	100	1	52	50	2	34	1	0	2	0	100	100	100	100	100	100	100	100	5	n.d.
	Klebsiella pneumoniae	557	100	100	100	28	58	26	60	41	24	32	30	36	23	100	100	100	100	100	100	100	28	n.d.
	Klebsiella oxytoca	197	100	100	100	9	47	36	9	56	21	4	7	10	100	100	100	100	100	100	100	100	1	n.d.
	Serratia marcescens	86	100	100	100	100	12	11	100	100	5	5	0	68	1	100	100	100	100	100	100	100	98	n.d.
	Proteus mirabilis	473	100	100	33	3	27	25	0	27	11	0	0	26	12	100	100	100	100	100	100	100	100	n.d.
	Proteus vulgaris	107	100	100	100	14	48	31	14	100	13	7	9	17	100	100	100	100	100	100	100	100	78	n.d.
	Morganella morganii	108	100	100	100	100	26	21	5	100	5	6	0	70	100	100	100	100	100	100	100	100	57	n.d.
	Acinetobacter baumannii	84	100	100	95	21	92	91	26	100	87	35	20	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100	n.d.
	Pseudomonas aeruginosa	796	100	100	100	100	100	7	5	100	100	8	8	6	100	100	100	100	100	100	100	100	99	n.d.
	Stenotrophomonas maltophilia	206	100	100	100	100	100	99	100	100	40	100	100	54	60	100	100	100	100	100	100	100	100	n.d.

Resistenzrends und praktische Beispiele

Nach strengen Maßstäben betrachtet gilt die Aussage der Tabelle nur für das Jahr 2012 und für den Rhein-Neckar-Raum. Daher wird seit Jahren immer wieder gefordert, derartige Statistiken in jeder größeren Klinik zu führen, was aber leider immer noch zu selten der Fall ist. Im Einzelnen beobachten wir derzeit folgende Resistenzrends:

E. coli, häufigster Erreger von unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI), weist seit Jahren eine hohe Resistenz auf gegen Aminopenicilline (RI 53 %) und Fluorchinolone (RI 31 %). Auch bei *Proteus mirabilis*, dem zweithäufigsten gramnegativen Stäbchen bei HWI, liegt der Ciprofloxacin-RI bei 12 %. Hingegen sind die RI-Werte von Fosfomycin für die drei häufigsten Erreger von HWI, *E. coli*, *P. mirabilis* und Enterokokken, besonders niedrig, so dass F. M. E. Wagenlehner und K. G. Naber zu Recht in dieser Zeitschrift für Fosfomycin-Trometamol zur Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis eingetreten sind (AVP 2011;38:124-126. Vergl. auch AVP 2012;39:9-11). Die Resistenz von *Staphylococcus aureus* gegen Methicillin/Oxacillin hingegen nimmt statistisch nicht mehr zu, d. h. die Zahl der MRSA

ist nach unseren Daten in unserer Region mit 19 % sogar rückläufig.

Allgemein haben sich seit Beginn der neunziger Jahre zunächst multiresistente **grampositive** Erreger – insbesondere MRSA, Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und *Clostridium difficile* – weltweit ausgebreitet. In den letzten Jahren sehen wir jedoch in allen hochentwickelten Staaten wieder eine zunehmende Ausbreitung von **multiresistenten gramnegativen** Stäbchen (MRGN). Diese Zunahme ist nicht mehr durch die Verbreitung einzelner Resistenzmechanismen bei einzelnen Spezies gekennzeichnet, sondern auch durch rasche Verbreitung immer neuer Resistenzgene, die zwischen verschiedenen gramnegativen Spezies ausgetauscht werden können. Unterschieden werden 3MRGN (resistent gegen 3 von 4 der bakterizid wirkenden Referenzantibiotika-Klassen) und 4MRGN (resistent gegen 4 von 4 der bakterizid wirkenden Referenzantibiotika-Klassen). Nach unseren Daten sind insbesondere 4MRGN in unserer Region zwar noch relativ selten. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention hat aber in dieser neuen epidemiologischen Situation spezielle Hygienemaßnahmen empfohlen (3), auf die hier besonders hingewiesen werden soll.

Literatur

1. Burkhardt U, Höffler U: Aktuelle Resistenzlage. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2008; 35: 48–50.
2. Burkhardt U, Höffler U: Aktuelle Antibiotikaresistenz. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 102–103.
3. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2012; 55: 1311–1354.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Michaela Dobonici, Ludwigs-hafen

Prof. Dr. med. Matthias Bauer, Ludwigs-hafen

Prof. Dr. med. Ulrich Höffler, Ludwigs-hafen

ulrich.hoeffler@t-online.de

Tumorschmerztherapie

Schmerzen, die am meisten gefürchteten Symptome maligner Erkrankungen, können heute wirksam behandelt werden. Wichtige Ursachen einer nicht seltenen Unterversorgung sind unzureichende Kenntnisse und die Sorge vor Toleranzentwicklung, Sucht und Nebenwirkungen.

1. Diagnostik

Wichtigste Voraussetzung für eine gute Tumorschmerztherapie ist die Schmerz-

charakterisierung. Außerdem sollten der Verlauf der Tumorerkrankung, weitere Erkrankungen, Begleitsymptome, die Leistungsfähigkeit und die psychosoziale Situation erfragt werden.

Die Schmerzintensität sollte bei jedem Patientenkontakt mittels einer numerischen oder visuellen Skala gemessen werden. Hierbei sind auch zirkadiane Schwankungen und Durchbruchschmerzen zur erfassen. Die Schmerzlokalisationen sollten in ein Körpersche-

ma eingezeichnet werden. Diese Aspekte sind insbesondere wichtig für Verlaufsdiagnostik und Bewertung von Therapieerfolgen.

Die Schmerzursache sollte geklärt werden, um ggf. eine kausale Therapie einzuleiten. Am häufigsten sind tumorbedingte Schmerzen, welche durch Kompression schmerzsensibler Strukturen oder durch tumorassoziierte Symptome (z. B. paraneoplastisches Syndrome, Zosterinfektion) verursacht werden.

Außerdem können die Schmerzen durch eine vorausgegangene Tumortherapie (z. B. Operation, Bestrahlung) verursacht oder tumorunabhängig (z. B. Migräne) sein.

Für die medikamentöse Schmerztherapie ist es wichtig, nozizeptive und neuropathische Schmerzen zu differenzieren. Nozizeptive Schmerzen können somatisch (spitz, stechend, gut lokalisierbar, umschrieben) oder viszeral (dumpf, schlecht lokalisierbar, kolikartig) sein. Neuropathische Schmerzen zeigen eine von nozizeptiven Schmerzen abweichende Schmerzqualität (Dysästhesie, Allodynie, Hypo- oder Hyperästhesie, Hyperalgesie), sind oft ausstrahlend oder haben einen einschießenden, brennenden Charakter und sind nicht selten von neurologischen Störungen begleitet.

2. Übersicht schmerztherapeutischer Verfahren

2.1 Kausale Schmerztherapie

Der beste Therapieansatz zur Linderung tumorbedingter Schmerzen ist die onkologische Behandlung. Die Indikation für Strahlentherapie, operative Verfahren, Chemo- und Hormontherapie kann deshalb auch in fortgeschrittenen Stadien sinnvoll sein.

Neben tumorreduzierenden Maßnahmen greifen auch andere, oft einfache Verfahren an der Schmerzursache an und können bezüglich der Schmerzursache kausal genannt werden. Typische Beispiele sind: adäquate Lagerung bei Dekubitus und die Therapie von Infektionen oder Obstipation.

2.2 Nichtmedikamentöse Therapie

Der Aufbau eines Vertrauensverhältnisses zwischen Arzt und Patient ist der erste Schritt für eine gute Schmerztherapie. Mit fortschreitender Erkrankung werden eine supportive Begleitung, soziale Hilfen und ggf. Kriseninterventionen immer wichtiger. Psychologische Verfahren können dem Patienten helfen, mit seinen Schmerzen besser umzugehen.

Die Physiotherapie kann auch aus schmerztherapeutischer Sicht Bestandteil einer umfassenden medizinischen

Betreuung sein. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und die Akupunktur können adjuvante Maßnahmen sein, die jedoch oft alleine nicht ausreichen.

Eine Indikation für rückenmarknahe Katheter, Nervenblockaden oder Neurolysen wird wegen der Invasivität, der begrenzten Wirkung oder dem Versorgungsaufwand nur selten gestellt.

2.3 Pharmakotherapie

Die systemische Pharmakotherapie steht im Vordergrund der symptomatischen Schmerztherapie. Bis zu 90 % aller Tumorpatienten können hiermit zufriedenstellend analgetisch behandelt werden. Die WHO-Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie sind wegen ihrer Effektivität und Verträglichkeit weltweiter Standard. Sie finden sich auch in den aktuellen Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Hier sei auch auf das Buch „Arzneiverordnungen“, 22. Auflage, Seite 229 und 240 verwiesen.

3. Pharmakotherapie

3.1 Kernpunkte der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation

a) Analgetika werden regelmäßig entsprechend ihrer Wirkdauer nach einem Zeitplan eingenommen. Die kontinuierliche Linderung der meist dauerhaften Schmerzen fördert die Lebensqualität und kann der Entwicklung einer Übererregbarkeit des nozizeptiven Systems entgegenwirken. Die Einnahmeintervalle betragen für viele nichtretardierte Präparate 4 Stunden, für die heute meist bevorzugten retardierten Zubereitungen 8–12(–24) Stunden und für transdermale Systeme 48–96 Stunden.

b) Für alle Patienten sollte eine Opioid-Bedarfsmedikation verordnet werden, die der Patient jederzeit ohne Rücksprache einnehmen kann z. B. um „Durchbruch-Schmerzen“ zu bekämpfen. Hier kann beispielsweise Fentanyl (transnasal) verordnet werden. Die Dosis des nicht retardierten Präparates entspricht üblicherweise der 4-Stunden-Dosis, muss jedoch bei einigen Patienten titriert werden.

c) Die orale oder transdermale Applikation wird bevorzugt, da sie den Patienten am wenigsten in seinen üblichen Lebensgewohnheiten einschränkt und in ausreichender Dosierung auch bei starken Schmerzen wirksam ist. Die parenterale Therapie ist nicht per se wirksamer und nur indiziert, wenn Symptome wie Dysphagie, Erbrechen oder Bewusstseinsstörungen eine nichtinvasive Applikation ausschließen. Die subkutane Opioidgabe gilt heute als Applikationsart der Wahl vor allem auch am Lebensende, weil sie weniger invasiv und störanfällig ist als die intravenöse.

d) Mit zunehmenden Schmerzen werden nach einem Stufenplan Nichtopioidanalgetika, schwach wirksame Opioide und stark wirksame Opioide eingesetzt (Tabelle 1). Falls erforderlich, können auf jeder Stufe Koanalgetika und Adjuvantien hinzugefügt werden.

e) Die Beachtung von individuellen Besonderheiten trägt entscheidend zum Therapieerfolg bei. Jede Schmerztherapie muss in regelmäßigen Abständen überwacht werden, u. a. wegen der Prognostik maligner Erkrankungen.

3.2 Nichtopioidanalgetika

Nichtopioidanalgetika haben sich wegen ihrer guten Wirksamkeit als Analgetika der WHO-Stufe 1 etabliert. In den Stufen 2 und 3 sollten die Opioide möglichst mit Nichtopioidanalgetika kombiniert werden, da beide Substanzgruppen unterschiedliche Angriffsorte und Nebenwirkungen haben. Es gibt bisher keine aussagekräftigen Untersuchungen darüber, welche Nichtopioidanalgetika bei Tumorpatienten besonders geeignet sind.

Metamizol vereint eine hohe analgetische Potenz mit einer guten Verträglichkeit. Es besteht jedoch das Risiko einer Agranulozytose (siehe auch AVP 2013; 40:43). Es muss jedoch alle 4–6 Stunden eingenommen werden. Paracetamol gilt wegen seiner schwachen Wirkung nur als Ausweichpräparat. NSAIDs, wie Ibuprofen, Naproxen oder Diclofenac, zeigen antiphlogistische Effekte und sind deshalb bei Knochenmetastasen und inflammatorischen Schmerzen besonders günstig. Allerdings verursachen sie auch

typische gastrointestinale, kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen. Bei Risikopatienten ist eine Prophylaxe gastrointestinaler Komplikationen mit einem Protonenpumpenhemmer oder der alternative Einsatz von Coxiben sinnvoll.

3.3 Opioide

Die Indikation für Opioide ergibt sich vor allem aus der Schmerzintensität. Aus (unbegründeter) Furcht vor Nebenwirkungen werden sie jedoch oft zu spät oder gar nicht eingesetzt. Viele Nebenwirkungen lassen sich jedoch gut behandeln oder haben eine andere Ursache.

Nebenwirkungen wie Sedierung, Verwirrtheit oder Übelkeit werden vor allem am Therapiebeginn und bei Dosissteigerung beobachtet. Deshalb können Antiemetika (z. B. Haloperidol) initial sinnvoll sein, um die Compliance zu verbessern. Starke Opioide führen bei fast allen Patienten zur Obstipation, weshalb diese

Tabelle 1: WHO-Stufenplan

WHO-Stufe I:	Nichtopioid-Analgetikum
WHO-Stufe II:	Nichtopioid-Analgetikum + Opioid für leichte bis mittlere Schmerzen (schwaches Opioid)
WHO-Stufe III:	Nichtopioid-Analgetikum + Opioid für mittlere bis starke Schmerzen (starkes Opioid)
In allen Stufen:	zusätzlich bei Bedarf Koanalgetika

Tabelle 2: Wichtige Analgetika und Koanalgetika – nach Empfehlung der AKDÄ (1)

Analgetika	Dosierung (mg/Tag)	
Nichtopioide		
Diclofenac retard	2 x 50-150	
Ibuprofen retard	2-3 x 800	
Metamizol	4-6 x 500-1000	
Naproxen	2 x 500	
Schwache Opioide		
Dihydrocodein retard	2-3 x 60-180	
Tilidin-Naloxon retard	2-3 x 100-200	
Tramadol retard	2-3 x 100-300	
Starke Opioide		
Buprenorphin transdermal	0,8-3,2 (alle 48-96 Stunden)	
Fentanyl transdermal	0,6-12 (alle 48-72 Stunden)	
Hydromorphon retard	2-3 x 4-200	
Hydromorphon ultraretard	1 x 4-400	
Morphin retard	2-3 x 10-500	
Morphin ultraretard	1-2 x 20-500	
Oxycodon retard	2-3 x 10-400	
Koanalgetika	Startdosis (mg/Tag)	Höchstdosis (mg/Tag)
Antidepressiva		
Amitriptylin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75
Doxepin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75
Imipramin	2 x 10 (tagsüber)	selten > 75
Antikonvulsiva		
Carbamazepin	100-200	1200–1800
Gabapentin	3 x 100	2400–3600
Pregabalin	2–3 x 50	600
Glukokortikosteroide		
Dexamethason	8–24 (nach wenigen Tagen reduzieren)	

meistens mit Laxantien (z. B. Macrogol, Laktulose) kombiniert werden müssen.

Toleranz und psychische Abhängigkeit sind in der Behandlung von Tumorpatienten mit dauerhaften Schmerzen und regelmäßiger Opioidaufnahme fast nie klinisch relevant. Erforderliche Dosissteigerungen lassen sich meist durch Schmerzzunahme bei Tumorwachstum erklären. Wegen der entstehenden physischen Abhängigkeit sollte die in seltenen Fällen notwendige Beendigung einer längeren Opioidtherapie schrittweise erfolgen.

Die Differenzierung zwischen Opioiden der Stufe 2 und 3 beruht nicht auf pharmakologischen Unterschieden. Opioiden der Stufe 2 erfordern einen reduzierten Verschreibungsaufwand und sind mit weniger Vorurteilen assoziiert, haben jedoch nur eine begrenzte Wirksamkeit. Deshalb wird diskutiert, anstelle von schwachen Opioiden bereits in Stufe 2 starke Opioiden in niedriger Dosierung einzusetzen. Es gibt keine aussagekräftigen Untersuchungen darüber, welche Opioiden bei Tumorschmerzen besonders geeignet sind. Es ist jedoch unumstritten, dass retardierte Präparate bevorzugt werden sollten.

Auf der Stufe 2 stehen Dihydrocodein, Tilidin/Naloxon und Tramadol zur Verfügung. Tramadol hat die Besonderheit, dass seine analgetischen Effekte nicht nur über Opiatrezeptoren, sondern indirekt auch über Noradrenalin- und Serotoninrezeptoren vermittelt werden. Hierdurch werden möglicherweise die Analgesie verbessert und opioidtypische Nebenwirkungen abgeschwächt.

Opioiden der WHO-Stufe 3 unterliegen der BtmVV (Betäubungsmittelverschreibungsverordnung). Diese erlaubt es, für alle Patienten ausreichend große Opioidmengen zu verschreiben. Morphin ist weltweites Standardpräparat und am besten untersucht. Als potenter -Rezeptoragonist ohne ceiling effect vereint es eine gute Analgesie mit einer zufrieden stellenden Verträglichkeit. Es ist in seiner retardierten Form das Mittel der ersten Wahl. Hydromorphon und Oxycodon haben eine geringe Plasmaei-

weißbindung und keine aktiven Metaboliten, weshalb eine bessere Verträglichkeit behauptet wird. Neuere Hydromorphon-Retardtabletten (orale osmotisch aktive Systeme) ermöglichen Applikationsintervalle von 24 Stunden. Oxycodon steht als Retard-Tablette in Kombination mit Naloxon zur Verfügung.

Buprenorphin und Fentanyl stehen als transdermale Systeme zur Verfügung, die nur alle 48-96 Stunden gewechselt werden müssen. Obstipation tritt seltener auf als unter oralem Morphin. Fentanyllutscher oder -spray sind wegen des schnellen Wirkungseintritts von ca. 5 Minuten und der kurzen Wirkdauer von ca. 30 Minuten nur bei Durchbruchschmerzen indiziert.

3.4 Koanalgetika

Koanalgetika sind keine Analgetika aber bei speziellen Schmerzformen wirksamer als diese. Sie können auf jeder Stufe des WHO-Stufenplans hinzugefügt werden und müssen vorsichtig titriert werden.

Antidepressiva wirken bei neuropathischen Schmerzen, und zwar bereits in niedriger Dosierung ohne Beeinflussung der Stimmungslage. Am besten untersucht ist das sedierende Amitriptylin. Antikonvulsiva reduzieren eine pathologisch gesteigerte Spontanaktivität. Gabapentin und vor allem Pregabalin zeichnen sich durch ihre gute Verträglichkeit aus und haben das lang bewährte Carbamazepin bei neuropathischen Schmerzen weitestgehend „abgelöst“.

FAZIT

Tumorschmerzen erfordern eine regelmäßige Analgetika-Einnahme, um eine kontinuierliche Schmerzlinderung zu erzielen. Hierbei sind lang wirksame oder retardierte Präparate in ausreichender Dosierung zu bevorzugen. Die Analgetika-Auswahl orientiert sich am 3-Stufenplan der WHO. Es gibt keine aussagekräftigen Untersuchungen darüber, welche Opioiden und Nichtopioidanalgetika bei Tumorschmerzen besonders geeignet sind.

Kortikosteroide wirken antiphlogistisch und antiödematös. Die beste analgetische Wirkung besteht deshalb bei Kompression schmerzempfindlicher Strukturen und Entzündungen. Darüber hinaus besitzen Kortikosteroide appetitsteigernde, stimmungsaufhellende und antiemetische Effekte.

Andere in Einzelfällen wirksame Substanzen sind Bisphosphonate, Calcitonin und Cannabinoide.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Januar 2007; Band 34, Sonderheft 1.
2. Portenoy RK: Treatment of cancer pain. Lancet 2011; 377: 2236–2247.
3. Cancer pain relief: a guide to opioid availability. 2. Auflage; Genf: World Health Organization, 1996.

Interessenkonflikte

SG hat in den letzten 5 Jahren Vortragshonorare von den Firmen Grünenthal, Janssen und Mundipharma erhalten.

SK hat in den letzten 5 Jahren Fortbildungsunterstützung von den Firmen Janssen und Mundipharma erhalten.

EPZ hat in den letzten 5 Jahren Vortragshonorare und Förderung von Forschungsprojekten durch die Firmen B Braun, MSD, Mundipharma, Pfizer, Grünenthal, Janssen Cilag und Lilly Deutschland GmbH erhalten.

*Prof. Dr. med. Stefan Grond, Detmold
stefan.grond@klinikum-lippe.de
Dr. med. Steffen Koschnick, Detmold
Dr. med. Esther Pogatzki-Zahn; Münster*

Sekundärprävention nach zerebraler Ischämie

Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall haben ein hohes Risiko für nachfolgende vaskuläre Ereignisse wie erneuter Schlaganfall und Herzinfarkt. Das Risiko, einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, ist direkt nach dem Erstereignis am höchsten, so dass die zügige Einleitung einer sekundären Prävention essentiell ist. Es wird geschätzt, dass wenigstens 80 % der weiteren Ereignisse durch eine konsequente Strategie, die Veränderungen des Lebensstiles (u. a. Nikotinkarenz, regelmäßige Bewegung, diätetische Maßnahmen und Gewichtskontrolle) blutdrucksenkende Therapie, Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers und eines Statins umfasst, verhindert werden können (Tabelle 1)¹.

Blutdruck

Der Blutdruck ist der bedeutendste beeinflussbare Risikofaktor. In der Akutbe-

handlung des Schlaganfalls ist eine plötzliche und übermäßige Senkung zu vermeiden. Welche Zielwerte langfristig in der stabilen Phase nach Insult am günstigsten sind, ist nicht durch spezielle Studien evaluiert. Allgemein werden Werte zwischen 120 bis 140/70 bis 90 mm Hg angestrebt².

Das Ausmaß der Risikoreduktion hängt wahrscheinlich von dem Grad der Senkung des systolischen Blutdruckes, nicht aber von der verwendeten antihypertensiven Substanzklasse ab³. Die meisten Erfahrungen existieren für ACE-Hemmer. Beispielsweise wurde in der Progress-Studie Perindopril (plus Indapamid als Diuretikum, falls notwendig) gegen Placebo getestet. Das Schlaganfallrisiko über 4 Jahre wurde in der Verumgruppe um 4 % (ARR) bei einer mittleren Blutdrucksenkung von 9/4 mm Hg gesenkt⁴. Dies entspricht einer NNT von

25. Der Angiotensinrezeptor-Blocker Telmisartan war nach 2,5 Jahren bei der Verhinderung eines erneuten Schlaganfalles nicht effektiver als Placebo, möglicherweise bedingt durch die nur mäßige Blutdrucksenkung⁵.

Cholesterin

Bei Patienten der Heart Protection Study, die eine zerebrovaskuläre Erkrankung durchgemacht hatten und Simvastatin 40 mg/Tag bei einem initialen Gesamtcholesterin von mindestens 135 mg/dl einnahmen, war das Risiko, einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, um 1,4 % (ARR) im Vergleich zu Placebo reduziert⁶. Dies entspricht einer NNT von 71. In der SPARCL-Studie, die Patienten mit TIA oder Schlaganfall und einem LDL zwischen 100–190 mg/dl einschloss, wurde unter Atorvastatin 80 mg/Tag eine absolute Risikoreduktion

Tabelle 1: Strategien mit nachgewiesenem Nutzen zur Sekundärprävention von Schlaganfällen (modifiziert nach Davis & Donnan³)

	Schlüsselstudie oder Metaanalyse	Primärer Endpunkt	Ergebnisse
Blutdrucksenkung	PROGRESS4: ACE Hemmer plus Diuretikum vs. Placebo	Alle Schlaganfälle	ARR 3,8%, NNT 26
Cholesterinsenkung	SPARCL7: Statin vs. Placebo	Erster Schlaganfall	ARR 1,9 %, NNT 53
Thrombozytenfunktionshemmung			
ASS	ATTC ^{10,27} (nur Patienten mit Z.n. Schlaganfall oder TIA): ASS vs. Placebo	Nichttödlicher Schlaganfall, nichttödlicher Myokardinfarkt, Tod aus vaskulärer Ursache	ARR 1% NNT 100
Clopidogrel	CAPRIE ¹¹ : Clopidogrel vs. ASS	Ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt, Tod aus vaskulärer Ursache	ARR 0,51%, NNT 196
Antikoagulation bei Vorhofflimmern			
Warfarin	EAFIT ¹⁷ : Warfarin vs. Placebo	Alle Schlaganfälle	ARR 8% NNT 12
Dabigatran	RE-LY ¹⁹ : Dabigatran 150 mg zweimal täglich vs. Warfarin	Schlaganfall, systemische Embolie	ARR 1,1% NNT 91
Rivaroxaban	ROCKET AF ²⁰ : Rivaroxaban vs. Warfarin	Schlaganfall, systemische Embolie	ARR 0,3% NNT 333
Apixaban	ARISTOLE ²² : Apixaban vs. Warfarin	Schlaganfall, systemische Embolie	ARR 0,6% NNT 167
Carotisendarterektomie (CEA)	NASCET ²⁸ (nur Patienten mit hochgradiger Stenose): CEA plus medikamentöse Therapie vs. medikamentöse Therapie allein	Ipsilateraler Schlaganfall	ARR 17% NNT 9

eines erneuten Insultes über fünf Jahre von 1,9 Prozentpunkten (alle vaskulären Ereignisse: 3,1 Prozentpunkte) im Vergleich zu Placebo erreicht⁷. Dies entspricht einer NNT von 53 bzw. 32. Wenn gleich sich die Reduktion des Schlaganfallrisikos proportional zur Senkung des LDL-Spiegels verhält und unabhängig von der Höhe des initialen LDL-Spiegels nachweisbar ist, so gibt es für dieses Patientenkollektiv keine speziellen Studien zur Bestimmung des optimalen Zielwertes. Die aktuelle amerikanische Leitlinie empfiehlt, abgeleitet von kardiovaskulären Studien, eine Statinbehandlung bei Patienten mit einem LDL-Cholesterin von ≥ 100 mg/dl mit dem Ziel einer Senkung um mindestens 50 % oder einem Zielwert von < 70 mg/dl⁸. Zu beachten ist, dass Statine ein leicht erhöhtes Risiko einer intrazerebralen Blutung haben, so dass deren Anwendung bei Schlaganfall-Patienten problematisch sein kann,^{7,9}.

Thrombozytenfunktionshemmer

Wenn keine Antikoagulation angezeigt ist, sollte ASS (75 mg bis 325 mg/Tag) verordnet werden. Eine Metaanalyse zeigte, dass Patienten nach einem Schlaganfall oder einer TIA eine im Vergleich zu Placebo nur sehr gering erniedrigte Ereignisrate für nachfolgende vaskuläre Ereignisse hatten¹⁰. Auf Grund der CAPRIE-Studie wird auch Clopidogrel als wirksam zur Sekundärprävention angesehen¹¹. Die Kombination von Clopidogrel und ASS hat in der langfristigen Prävention keinen Vorteil gegenüber den einzelnen Substanzen, führt jedoch zu erhöhten Blutungsrisiken^{12,13}. In einer Pilotstudie hat sich auch die kurzfristige Kombination in den ersten Wochen nach dem Primäreignis, in denen die Rezidivgefahr am höchsten ist, als ASS allein nicht überlegen gezeigt¹⁴. Eine weitere Studie (POINT) läuft noch zur Überprüfung dieses Konzeptes³.

Im Gegensatz zu aktuellen US-amerikanischen Richtlinien ist in Deutschland die Kombination von Dipyridamol und ASS in die Kritik geraten, nachdem eine japanische Studie gezeigt hatte, dass die Kombination nicht wirksamer als ASS

alleine ist, aber zu deutlich häufigeren Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Diarrhoe führte¹⁵. Das IQWiG hat festgestellt, dass es keinen Beleg dafür gibt, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat (siehe auch AVP 2012 Seite 58). Bei Kombinationsbehandlung treten häufiger schwerwiegende Blutungen in der Langzeittherapie auf¹⁶. Beim Gemeinsamen Bundesausschuss GBA läuft ein Stellungnahmeverfahren mit dem Ziel eines Ausschlusses dieser Kombination von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der Krankenkassen.

Antikoagulation

Vorhofflimmern ist bei mindestens 15 % der Schlaganfälle ursächlich. Eine Antikoagulation ist in diesen Fällen grundsätzlich erforderlich. Warfarin hat sich in der Sekundärprävention im Vergleich zu ASS sowie der Kombination von ASS und Clopidogrel als effektiver erwiesen^{17,18}. Neue orale Antikoagulantien haben sich dem Warfarin als ebenbürtig oder überlegen gezeigt. Der direkte Thrombininhibitor Dabigatran wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht, von denen 20 % bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Die Gabe von zweimal 150 mg/Tag war INR-adjustiertem Warfarin in der Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien überlegen bei gleicher Blutungsrate, aber signifikant weniger intrakraniellen Blutungen¹⁹. In einer Dosis von zweimal 110 mg/Tag war Dabigatran dem Warfarin nicht unterlegen, hatte aber ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko. Auch der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban war Warfarin in dieser Indikation nicht unterlegen, zeigte aber ebenfalls geringere Blutungsrisiken²⁰.

Die Studien zu beiden Substanzen wurden kürzlich durch die AkdÄ kritisch bewertet. Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich für Patienten, die zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei Vorhofflimmern mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon gut zu behandeln sind,

kein Vorteil aus einer Therapie mit Dabigatran oder Rivaroxaban. Ihr Einsatz sollte sich auf Patienten beschränken, für die Vitamin-K-Antagonisten keine Therapieoption sind. Maßgeblich für diese Einschätzung sind die fehlenden Daten zur Langzeitsicherheit, eine möglicherweise geringe Adhärenz der Patienten bei einer geringeren Anzahl von Arzt-Patienten-Kontakten wegen Wegfalls der INR-Kontrollen, fehlenden Routinetests zur Messung der antikoagulatorischen Wirkung, Abhängigkeit der Pharmakokinetik von der Nierenfunktion mit der Notwendigkeit entsprechender, auch kurzfristiger Kontrollen und fehlendem Antidot, sodass die Möglichkeit einer Lyse bei erneutem Schlaganfall eingeschränkt ist oder entfällt²¹.

Apixaban ist Warfarin überlegen bei Verminderung des Blutungsrisikos und der Mortalität²². Bei Patienten, die kein Warfarin bekommen konnten, war Apixaban ASS überlegen²³. Apixaban ist in Deutschland seit kurzem auch zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämische Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) zugelassen. Nach aktueller Einschätzung der AkdÄ kann Apixaban in bestimmten Situationen eine Alternative zu Phenprocoumon sein. Dazu gehören schwierige INR-Einstellung unter Vitamin K Antagonisten, hohes Risiko für hämorrhagische Insulte oder intrazerebrale Blutungen sowie Unverträglichkeit.²¹

Nach Schlaganfall infolge Arteriendissektion wird in Deutschland üblicherweise eine Antikoagulation durchgeführt. Aktuell wird die CADISS-Studie zum Vergleich von Warfarin mit ASS durchgeführt³. Die optimale Therapie eines Schlaganfalles als Folge von Atheromen des Aortenbogens ist unklar. Derzeit prüft die ARCH-Studie ASS plus Clopidogrel gegen Warfarin³.

Carotisstenose

Nach der NASCET-Studie ist die Effektivität der Carotisendarterektomie von symptomatischen Stenosen von 70–99 % mit sehr hohem Evidenzniveau, für Stenosen von 50 % – 69 % mit geringem Niveau belegt, sofern eine perioperative Komplikationsrate von < 6 % eingehalten wird^{24,25}. Allerdings bleibt die in dieser Studie verwendete medikamentöse Therapie hinter den heutigen evidenzbasierten pharmakologischen Interventionen zurück²⁴. Die Operation sollte so früh wie möglich nach dem Ereignis unter laufender ASS-Therapie erfolgen. Nach der aktuellen S3-Leitlinie profitieren Männer, ältere Patienten, Patienten mit höchstgradigen und/oder ulzerierten Stenosen, insuffizientem Kollateralkreislauf und rezidivierenden Symptomen besonders von der Operation. Das Stenting der A. carotis ist bei entsprechender Erfahrung des intervenierenden Zentrums eine Alternative zum operativen Eingriff. Der Methodenvergleich zeigt eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten nach Operation, während nach Stenting mehr periprozedurale Schlaganfälle zu verzeichnen sind. Der endgültige

Stellenwert der Stentaufdehnung im Vergleich zur Operation kann derzeit aufgrund methodischer Mängel der vorliegenden Studien und fehlender Langzeitdaten nicht abschließend beurteilt werden²⁴.

Offenes Foramen ovale

Ein offenes Foramen ovale findet sich bei Patienten mit einem Schlaganfall häufiger als in der Normalbevölkerung. Besonders Patienten mit der Kombination von offenem Foramen ovale und Vorhofflimmern scheinen schlaganfallgefährdet zu sein. Üblicherweise wird ein Thrombozytenfunktionshemmer zur Verhinderung eines erneuten Schlaganfalles verordnet. Der perkutane Verschluss mit einem Schirm hat sich in einer ersten Studie als nicht effektiv erwiesen²⁶.

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann vom Autor unter andreas@creutzig.de angefordert werden.

FAZIT

Veränderungen des Lebensstiles, blutdrucksenkende Therapie, Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers und eines Statins sind die Basis der Sekundärprävention nach cerebraler Ischämie. Bei höhergradiger Carotisstenose sollte operiert oder der Patient mit einem Stent versorgt werden. Bei Vorhofflimmern besteht die Indikation zur dauerhaften Antikoagulation, bevorzugt mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Die praktische Bedeutung der neueren oralen Antikoagulation wird derzeit noch diskutiert.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Andreas Creutzig, Hannover
andreas@creutzig.de*

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Was tun bei einem asymptomatischen Mann mit einer vergrößerten Prostata? Finasterid oder Dutasterid?

Auf diese Frage „How should I manage an asymptomatic man with an enlarged prostate?“ versuchten die Autoren mit der REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events)-Studie (1) zum wiederholten Male eine Antwort zu finden.

Das Problem ist nicht neu, und es gibt seit vielen Jahren zwei relevante Wirkstoffe, die sogenannten 5-Reduktasehemmer Finasterid (Generika) und Dutasterid (Avodart®). Letzteres wurde am 28.01.2003 zugelassen. Zum 10-jährigen Jubiläum nun pünktlich eine erneute Marketing-Aktivität. Beide

Wirkstoffe sind zugelassen zur Behandlung mäßiger bis schwerwiegender Symptome der benignen Prostatahyperplasie (BPH) zur Senkung des Risikos einer akuten Harnretention. Für Finasterid ist die Indikation explizit auf ein Prostatavolumen > 40 ml beschränkt.

Finasterid versus Dutasterid (Pharmakodynamik)

Vor zwei Jahren wurde in einer „head-to-head“-Studie (2) festgestellt, dass es im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil keine Unterschiede zwischen beiden 5-Reduktasehemmern gibt. Einbezogen

wurden Männer ≥ 50 Jahre mit der klinischen Diagnose BPH: Prostatavolumen ≥ 30 cm³, AUA-SI (American Urological Association Symptom Index)-Score ≥ 12 Punkte, Qmax (maximaler Harnfluss) < 15 ml/s. Der genannte Score, auch als IPSS (International Prostate Symptom Score) bekannt, findet sich im Internet. Eine Punktzahl von bis zu 7 wird als milde Symptomatik, eine von 8–19 als mäßige und eine von 20–35 als schwere gewertet.

In der multizentrischen randomisierten, doppelblinden Studie wurde über 12 Monate Finasterid 5 mg (n = 817) mit Dutasterid

sterid 0,5 mg (n = 813) verglichen (2). Das Prostata­volumen hatte nach drei Monaten um 18,5 % bzw. 18,3 % und nach 12 Monaten um 26,7 % bzw. 26,3 % abgenommen. Die Wirkung war bei beiden Substanzen ausgeprägter, wenn das ursprüngliche Prostata­volumen ≥ 40 cm³ betrug.

REDUCE-Studie

Bei BPH-Patienten mit fehlendem Leidensdruck und einem IPSS von < 8 wird bislang ein beobachtendes Zuwarten („watchful waiting“) empfohlen (3).

In der REDUCE-Studie wird eine erhebliche Indikationserweiterung vorgenommen, indem a priori nur Patienten einbezogen wurden mit einem IPSS < 8 : konkret im Mittel 4,0 (Spanne 3–6). Es handelt sich also um Patienten, die nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) nicht behandlungsbedürftig sind.

Natürlich ist auch der 5-Reduktasehemmer Dutasterid wirksamer als Placebo (Tabelle 1).

Aber der Nutzen für die Patienten hält sich in Grenzen. Wenn 7 Männer über 4 Jahre behandelt werden, wird bei einem Patienten ein zusätzliches Ereignis (akute Harnretention oder Operation oder Infektion oder IPSS-Anstieg) ver-

mieden. 6 Patienten ziehen keinen Nutzen aus der Behandlung. Der terminus technicus lautet NTN (number treated needlessly) = 6 (NNT minus 1). Nebenwirkungen traten dagegen häufig (≥ 1 %, < 10 %) auf.

Wenn die Autoren in ihrer Arbeit formulieren: „Dutasteride significantly decreased the incidence of clinical progression of benign prostatic hyperplasia over four years, with a relative risk reduction of over 50 % and an acceptable side effect profil“, so ist dagegen kritisch einzuwenden: Die absolute Risikoreduktion beträgt nur 15 % und bei dieser relativ geringen Wirksamkeit ist das Nebenwirkungsprofil kaum akzeptabel.

REDUCE ist folglich nicht geeignet, das „abwartende Verhalten“ bei einem IPSS < 8 aufzugeben. Es bleibt also u. E. bei den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie (4).

Finasterid versus Dutasterid (Pharmakokinetik)

Während es bezüglich der Pharmakodynamik (also den klinischen Effekten) zwischen den beiden Wirkstoffen keine Differenzen gab, existiert ein gravierendes pharmakokinetisches Problem, das die Eliminationshalbwertszeiten (HWZ) betrifft.

Die HWZ von Finasterid beträgt im Mittel 6 Stunden (4–12 Stunden), von Dutasterid hingegen 3–5 Wochen. Da bei gleich bleibender täglicher Dosis die therapeutischen Konzentrationen nach etwa fünf HWZ erreicht werden, tritt ein Effekt bei Finasterid nach maximal 60 Stunden ein, bei Dutasterid frühestens nach 15 Wochen.

Bei einer Erkrankung mit beschwerdefreien Intervallen und anfangs ohne besonderen Leidensdruck, ist dieser Unterschied vielleicht noch zu akzeptieren. Das Problem tritt aber auf, wenn ein Patient die Substanzen wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen oder Interaktionen – etwa mit CYP3A4-Hemmern – absetzen will oder muss. Dann dauert es wieder 5 HWZ, bis die Wirkstoffe aus dem Körper eliminiert werden – für Finasterid 20 bis 60 Stunden, für Dutasterid 4 bis 6 Monate.

FAZIT

Finasterid-Generika bleiben die Mittel der ersten Wahl vor Dutasterid (Avodart®). Ein beobachtendes Zuwarten („watchful waiting“) ist bei Patienten mit fehlendem Leidensdruck und einem IPSS (International Prostate Symptom Score) < 8 trotz der Ergebnisse der REDUCE-Studie weiterhin angezeigt.

Tabelle 1: REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) (mod. nach 1)

1.617 Männer (58–68 Jahre) wurden eingeschlossen. Prostata­volumen 45–62 cm ³ , maximaler Harnfluss 10–18 ml/s, IPSS (International Prostate Symptom Score) 3–6. Randomisation: Dutasterid 0,5 mg täglich versus Placebo. Behandlungsdauer im Mittel 4 Jahre.						
Ereignis	Placebo (n=825) %	Dutasterid (n=792) %	ARR %	NNT n	NNH n	P
Primärer zusammengesetzter Endpunkt	36	21	15	7	–	$< 0,001$
Akute Harnretention	7,6	1,6	6	17	–	$< 0,001$
BPH-bezogene Operation	4,7	0,9	3,8	26	–	$< 0,001$
Harnwegsinfektion	10,5	6,8	3,7	27	–	0,008
IPSS-Anstieg ≥ 4 Punkte	23,3	14,4	8,9	11	–	$< 0,00$
Nebenwirkungen	16,2	34,8	–18,6	–	5	$< 0,001$
Libidoprobleme	2,3	6,8	– 4,5	–	22	
Erektile Dysfunktion	5,1	9,0	– 3,9	–	26	
Gynäkomastie	0,7	2,4	– 1,7	–	59	

ARR: absolute Risikoreduktion (negative Werte = Risikoerhöhung)
NNT: number needed to treat (100 dividiert durch ARR)
NNH: number needed to harm (100 dividiert durch negative ARR)

Anmerkung

Die DDD (defined daily dosis)-Nettokosten betragen für Finasterid im Mittel 0,63 Euro, für Dutasterid dagegen 1,06 Euro. Avodart® ist also 70 % teurer als ein Finasterid-Generikum.

Literatur

1. Toren P, Margel D, Kulkarni G et al.: Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013; 346: f2109.

2. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL et al.: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; 108: 388–394.

3. Benignes Prostatasyndrom (BPS). In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl., Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009; 970–978.

4. Berges R, Dreikorn K, Hofner K et al.: [Therapy of benign prostate syndrome

(BPS): guidelines of the German Urologists (DGU)]. *Urologe A* 2009; 48: 1503–1516.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*Dr. med. Wolfgang Buchwald, Darmstadt
Wolfgang-Buchwald@t-online.de
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.

Perjeta® (Pertuzumab)

Indikation

Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Bewertung

Perjeta® (Pertuzumab) wurde aufgrund der Ergebnisse einer placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zuge-

lassen. Die Patientinnen erhielten Docetaxel plus Trastuzumab und zusätzlich entweder Pertuzumab oder Placebo. Die Studie ist publiziert, aber noch nicht abgeschlossen.

Primärer Endpunkt war das durch eine unabhängige Stelle beurteilte progressionsfreie Überleben (independent review facility (IRF) progression-free survival (PFS)). Es zeigte sich ein um 6,1 Monate (Median) längeres IRF-PFS im Pertuzumab-Arm.

Es wurden Überlebensraten von 94 %, 81 % und 66 % vs. 89 %, 69 % und 50 % im Placebo-Arm bei 12, 24 bzw. 36 Monaten dokumentiert.

Schwere Nebenwirkungen wurden im Pertuzumab-Arm häufiger berichtet (35,6 %) als im Placebo-Arm (28 %).

Die Untergruppe der mit Trastuzumab vortherafierten Patientinnen betrug nur 10 % der Studienpopulation, was für die gegenwärtige Versorgungssituation nicht sehr repräsentativ ausfällt.

Diese Daten zeigen eine Wirksamkeit von Pertuzumab in der untersuchten Studienpopulation. Ob sich die Ergebnisse bei älteren, schwerer erkrankten, und stärker vortherafierten Patientinnen reproduzieren lassen, bleibt offen.

Pharmakologie und klinische Studien

Bei 15–20 % der Patientinnen mit Mammakarzinom findet sich bei der histologischen Untersuchung der Biopsien oder des Resektates eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2), welcher über Signalwege (wie MAPK, PI3K/Akt, STAT etc.) die Zellproliferation fördert, die Apoptose hemmt und daher mit einer erhöhten Tumoraggressivität, höheren Rezidivraten und erhöhter Mortalität assoziiert ist.

Pertuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper der Klasse IgG, welcher an HER2 bindet (aber an einem anderen Epitop als der bereits zugelassene HER2-Antikörper Trastuzumab). Er blockiert die Heterodimerisierung von HER2 mit HER1, HER3 und HER4. Die Signaltransduktion durch HER2 soll über die Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab effektiver blockiert werden als mit Trastuzumab alleine. Außerdem kann Pertuzumab, anders als Trastuzumab, eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität induzieren.

In die Zulassungsstudie (CLEOPATRA) wurden 808 Patienten eingeschlossen; 806 waren weiblich, bei 99,5 % war der ECOG¹ Status 0–1 (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = gehfähig), das mediane Alter betrug 54 Jahre, 15,7 % der Studienpopulation waren über 65 Jahre; 46,5 % hatten zuvor eine systemisch wirksame Therapie und 10 % Trastuzumab erhalten. Die Patientinnen erhielten 75 mg/m² Docetaxel i.v. alle drei Wochen für mindestens 6 Zyklen und Trastuzumab initial 8 mg/kg i.v. als Initialdosis gefolgt anschließend von 6 mg/kg i.v. alle drei Wochen. Je nach Randomisierung erhielten die in den Therapiearm randomisierten Patienten dann zusätzlich eine Initialdosis von 840 mg Pertuzumab i.v. und anschließend 420 mg i.v. alle drei Wochen; die anderen Patientinnen erhielten Placebo.

Es zeigte sich ein längeres IRF-PFS im Pertuzumab-Arm mit einem Median von 18,5 Monaten (95 % Konfidenzintervall

[CI] 15–23) vs. 12,4 Monate (95 % CI 10–13) im Placebo-Arm (stratifizierte Hazard Ratio (HR) 0,62 (95 % CI 0,51–0,75; $p < 0,0001$).

Ein sekundärer Endpunkt war unter anderem das Gesamtüberleben (OS). Die Daten zum OS waren zur Zeit der Zwischenanalyse nicht vollständig, da der Median im Pertuzumab-Arm nicht erreicht war; im Placebo-Arm war der Median des OS 37,6 Monate. Der Überlebensvorteil im Pertuzumab-Arm (HR 0,66; 95 % CI 0,52–0,84; $p = 0,0008$) wurde durch Überlebensraten von 94 %, 81 % und 66 % vs. 89 %, 69 % und 50 % im Placebo-Arm bei 12, 24 bzw. 36 Monaten beobachtet.

Weitere sekundäre Endpunkte der Studien waren das Untersucher-beurteilte PFS (investigator-assessed (IA) PFS), die objektive Ansprechrate (objective response rate (ORR)), die Ansprechdauer und die Zeit bis zur Symptomprogression.

Die Daten des IA-PFS bestätigten die Auswertung des IRF-PFS. Die Ansprechrate war 80,2 % im Pertuzumab-Arm und 69,3 % im Placebo-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens war 87,6 Wochen im Pertuzumab-Arm und 54,1 Wochen im Placebo-Arm. Bezüglich der Zeit bis zur Symptomprogression konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Therapiearmen festgestellt werden.

Nebenwirkungen traten bei fast allen Patienten auf (99,8 % im Pertuzumab-Arm und 98,5 % im Placebo-Arm). Häufigste Nebenwirkungen im Pertuzumab-Arm waren Diarrhöe, Haarverlust und Neutropenie. Im Vergleich zum Placebo-Arm traten im Pertuzumab-Arm häufiger auf: Diarrhöe, Entzündungen der Schleimhäute, Hautveränderungen, Juckreiz und febrile Neutropenie. Schwere Nebenwirkungen traten, wie oben beschrieben, häufiger im Pertuzumab-Arm auf.

Die Studie zeigt eine Verlängerung des PFS um sechs Monate im Median (HR = 0,62; 95 % CI 0,51–0,75) durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur

Kombination von Trastuzumab und Docetaxel als Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal rezidivierten Mammakarzinoms. Ein Vorteil des Pertuzumab-Arms auch in Bezug auf das OS wurde beschrieben (siehe oben); da die Studie noch nicht abgeschlossen und die Studienpopulation eher jung und in überdurchschnittlich gutem Allgemeinzustand ist, muss dieses Ergebnis aber erst noch durch längeres Follow-up und eine Reproduktion im Kontext anderer Studien bestätigt werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie, Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktion, infusionsbedingte Reaktion/Zytokin-Freisetzungssyndrom, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie, verstärkte Tränensekretion, Dyspnoe, Husten, Diarrhöe, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie, Alopezie, Exanthem, Nagelveränderungen, Pruritus, trockene Haut, Myalgie, Arthralgie, Mukositis/Schleimhautentzündung, Schmerzen, Ödem, Pyrexie, Fatigue, Asthenie.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Paronychie, linksventrikuläre Dysfunktion (einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz), Pleuraerguss, Schüttelfrost.

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

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Pharmakokinetische Untersuchungen ergaben keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder Docetaxel oder Gemcitabin oder Erlotinib oder Capecitabin.

¹ Eastern Cooperative Oncology Group

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Pertuzumab oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- **Linksventrikuläre Dysfunktion (LVEF)** (inklusive kongestive Herzinsuffizienz): Eine Reduktion der LVEF ist als Folge der Gabe von HER2-wirksamen Arzneimitteln bekannt, dies gilt auch für Pertuzumab. Insbesondere nach Anthrazyklin-Therapie oder nach Strahlentherapie des Thorax ist das Risiko für einen Abfall der LVEF erhöht. Pertuzumab wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht angewendet: LVEF-Werte von $\leq 50\%$ vor der Behandlung; kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese; Abfall der LVEF auf $< 50\%$ während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab; oder potenziell reduzierte linksventrikuläre Funktion bei nicht kontrollierbarer Hypertonie, rezentem Myokardinfarkt, schwerwiegenden behandlungsbedürftigen Rhythmusstörungen oder einer kumulativen Anthrazyklin-Exposition von $> 360 \text{ mg/m}^2$ für Doxorubicin oder einer äquivalenten Summendosis für die anderen Medikamente dieser Gruppe (z. B. Epirubicin). Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Pertuzumab und während der Behandlung bei jedem dritten Zyklus untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Ist die LVEF $< 40\%$ oder $40\text{--}45\%$, und war der Ausgangswert vor Behandlungsbeginn $> 10\%$ darüber, sollten Pertuzumab und Trastuzumab ausgesetzt werden und innerhalb von drei Wochen eine erneute Untersuchung der LVEF erfolgen. Sollte sich die LVEF dann nicht bessern oder absinken, muss die Therapie Pertuzumab und Trastuzumab eventuell abgesetzt werden, es sei denn, der Nutzen für den individuellen Patienten überwiegt das Risiko.
- **Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie:** Pertuzumab kann Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Perjeta® (Pertuzumab)	
Ältere Patienten	Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahren liegen nur sehr begrenzte Daten vor.
Kinder und Jugendliche	Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Für das Anwendungsgebiet metastasierter Brustkrebs gibt es in der pädiatrischen Population keinen relevanten Einsatz von Perjeta®.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Nierenfunktionsstörung: Aufgrund der begrenzten verfügbaren pharmakokinetischen Daten können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es kann keine spezifische Dosierungsempfehlung gegeben werden.
Anwendung bei Schwangeren	Reproduktionstoxisch. Schwangerschaft vermeiden. Bei beiden Geschlechtern sollte während und bis mindestens sechs Monate nach der letzten Behandlung je eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Perjeta® wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, muss – unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Perjeta® für die Mutter – die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung abzubrechen.

Dosierung und Kosten

Perjeta® (Pertuzumab)		
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten für 18 Zyklen [€] ^{2,3}
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Initialdosis: 840 mg anschließend: 420 mg alle 3 Wochen + Trastuzumab/Docetaxel	73.512,14 + Trastuzumab/Docetaxel

Stand Lauertaxe: 01.06.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); Kosten für Begleitmedikation und Material sind nicht enthalten; ³Kosten für das erste Behandlungsjahr.

und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion und während und bis zu 30–60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Pertuzumab empfohlen. Wenn eine Infusionsreaktion auftritt, sollte die Infusion verlangsamt oder unterbrochen und angemessene medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Patienten sollten untersucht und bis zum vollständigen Abklingen der Symptome überwacht werden. Pertuzumab muss nach Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen Grad

4 gemäß NCI-CTCAE²-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distress-Syndrom dauerhaft abgesetzt werden.

- **Febrile Neutropenie:** Patienten, die mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, haben vor allem während der ersten drei Zyklen der Behandlung ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie. Diese kann mit einer höheren Inzidenz von Mukositis und Diarrhöe assoziiert sein.

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) Perjeta®, erschienen am 02.04.2013.

Stand: 03.06.2013

² National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events

Dificlir® (Fidaxomicin)

Indikation

Dificlir® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), bzw. Clostridium-difficile-assoziiierter Diarrhö (CDAD).

Bewertung

Dificlir® (Fidaxomicin) wurde basierend auf zwei ähnlich aufgebauten Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudien zugelassen. In diesen wurden 200 mg Fidaxomicin alle 12 Stunden per os mit Vancomycin 125 mg alle 6 Stunden per os für je 10 Tage verglichen.

Insgesamt wurden 1105 Patienten in beiden Studien untersucht. Die für beide Studien zusammengefassten Ergebnisse zeigten primäre Heilungsraten von 92 % für Fidaxomicin und 90 % für Vancomycin, wobei sich Fidaxomicin als nicht unterlegen erwies. Fidaxomicin zeigte eine Überlegenheit gegenüber Vancomycin bei den frühen Rückfällen innerhalb der ersten zwei Wochen nach Therapieende (Fidaxomicin 7,4 % vs. Vancomycin 19,3 %; $p < 0,001$).

Basierend auf diesen Ergebnissen scheint Fidaxomicin eine weitere Therapieoption bei CDI/CDAD darzustellen, wobei jedoch zu beachten ist, dass

in den genannten Studien Patienten mit mehr als einer CDI-Episode in den letzten drei Monaten ausgeschlossen waren.

Pharmakologie und klinische Studien

Fidaxomicin ist der erste Vertreter einer neuen Antibiotika-Stoffgruppe, den Makrozyklinen. Fidaxomicin besitzt ein enges Wirkspektrum, vornehmlich gegen Clostridium difficile, mit moderater Aktivität gegen einige andere grampositive Bakterien (einschließlich Vancomycin-resistenten Enterokokken). Fidaxomicin wirkt bakterizid über eine Inhibition der RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase und zwar an anderer Stelle als die Rifamycine; es besitzt somit einen neuen Wirkmechanismus.

Sowohl Fidaxomicin, als auch der Hauptmetabolit OP-1118 zeigten einen postantibiotischen Effekt. Fidaxomicin hemmt in vitro die Sporenbildung von Clostridium difficile. Außerdem inhibiert Fidaxomicin in vitro die Produktion von Clostridium difficile Toxin A und Toxin B.

Die zwei Phase-III-Zulassungsstudien (101.1.C.)03 und (101.1.C.)04 schlossen

596 bzw. 509 auswertbare Patienten ein¹. Knapp 40 % (03) bzw. 35 % (04) der Patienten waren mit initial schwerer Erkrankung (definiert als 10+ ungeformte Stühle oder Leukozytose $> 15.001/\mu\text{l}$) eingeschlossen. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse in beiden Studien für den primären Endpunkt, nämlich klinische Heilung, definiert als Entbehrlichkeit weiterer CDI-Therapie zwei Tage nach Ende der Studienmedikation: Fidaxomicin erwies sich als nicht unterlegen gegenüber Vancomycin (primäre Heilungsraten in Studie 03 Fidaxomicin 92,1 % vs. Vancomycin 89,8 %; Studie 04 Fidaxomicin 91,7 % vs. Vancomycin 90,6 %). Bei den Patienten mit initial schwerer Erkrankung waren die gepoolten primären Heilungsraten 102/135 (75,6 %) für Fidaxomicin und 108/144 (75 %) für Vancomycin.

In beiden Studien war die Rückfallrate (sekundärer Endpunkt) innerhalb eines Monats nach Therapieende bei Patienten, die mit Fidaxomicin behandelt wurden, signifikant geringer als bei den Patienten, die Vancomycin erhalten hatten:

¹ Louie et al.: Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2011;364:422-31.

Cornely et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012;12:281-89.

Studie 03: Fidaxomicin 13 % vs. Vancomycin 24 %; Studie 04: Fidaxomicin 13 % vs. Vancomycin 25 %. Dieser Effekt war durch eine geringere Rate an „Frührezidiven“ (innerhalb von zwei Wochen nach Therapieende) im jeweiligen Fidaxomicin-Arm bedingt; nach dieser Zeit waren die Rezidivraten in den jeweiligen beiden Armen vergleichbar.

Fidaxomicin-behandelte Patienten zeigten in einer explorativen Analyse niedrigere Kolonisierungsraten mit Vancomycin-resistenten Enterokokken im Vergleich zur Vancomycin-behandelten Gruppe (7 % vs. 31 %, $p < 0,001$).

Nebenwirkungen waren über die Organklassen für Vancomycin und Fidaxomicin ähnlich verteilt und zeigten vergleichbare Raten (Studie 03: Vancomycin 9 % vs. Fidaxomicin 7,7 % und Studie 04: Vancomycin 7,7 % vs. Fidaxomicin 8,3 %).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Erbrechen, Übelkeit, Obstipation.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Appetitabnahme, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörung, Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit, Anstieg der Alaninaminotransferase.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp und möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinalem P-gp. Eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron wird nicht empfohlen. Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich) hatte einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Einfluss auf die Digoxin-Exposition. Allerdings kann ein stärkerer Effekt auf P-gp-Substrate mit geringerer Bioverfügbarkeit und höherer Sensitivität gegenüber intestinaler P-gp-Inhibition wie Dabigatranetexilat nicht ausgeschlossen werden.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Difclir® (Fidaxomicin)	
Ältere Patienten	Es sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Difclir® bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Difclir® bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Difclir® bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Difclir® während der Schwangerschaft vermieden werden.
Anwendung bei Stillenden	Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen, da unbekannt ist, ob Fidaxomicin in die Muttermilch übergeht. Es muss entschieden werden, ob auf die Behandlung mit Difclir® verzichtet werden soll oder ob das Stillen zu unterbrechen ist.

Dosierung und Kosten

Difclir® (Fidaxomicin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten für 10 Tage [€] ²
Filmtabletten	2 x 200 mg	2189,85

Stand Lauerstaxe: 15.03.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fidaxomicin oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI nur nach individueller Risiko/Nutzen-Bewertung und mit Vorsicht angewendet werden.

- Es gibt keine Daten zu Patienten mit begleitender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Aufgrund des Risikos einer verstärkten Resorption und des potentiellen Risikos von systemischen Nebenwirkungen sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Noch einmal: Hydroxyethylstärke (HES) – nicht verwenden!

Unter dieser Überschrift berichteten wir in AVP Heft 1, Bd. 40, Januar 2013, Seite 21 über zwei Arbeiten aus dem New England Journal of Medicine, die zu dem Ergebnis kamen, dass bei schwerer Sepsis sowie bei der Indikation "Flüssigkeitserersatz bei Patienten einer Intensivstation" Hydroxyethylstärke mehr schadet als nützt. Dieses Thema ist offensichtlich noch aktuell, sonst wäre nicht soeben in JAMA eine Metaanalyse (1) erschienen, die zur gleichen Aussage führte.

Hier eine Zusammenfassung:

Der Grund für die Gabe von HES war seinerzeit (Ende der Fünfzigerjahre) die zunächst einleuchtende Überlegung, ein Mittel anzuwenden, das nicht gleich wieder aus dem Intra-vascularraum verschwindet. Die Nephrotoxizität der Hydroxyethylstärke, die vermutlich für die negativen Resultate verantwortlich ist, wurde erst später erkannt, ohne daraus für die Praxis hinreichend schnell die Konsequenzen zu ziehen – eine Situation, an die der Kliniker stets denken sollte.

Die Autoren (1) kommen zu dem Schluss: „Der klinische Gebrauch vom

HES als akuter Volumenersatz ist wegen schwerer Sicherheitsbedenken nicht gerechtfertigt.“

Die Kommentatoren (2) überschreiben ihr Editorial mit „More Harm than Benefit“ und weisen darauf hin, dass viel Verwirrung gestiftet wurde durch Veröffentlichungen eines Autors, der über angeblich positive Ergebnisse einer HES-Gabe berichtet hatte. Diese Arbeiten musste der Autor wegen gravierender Mängel zurückziehen; seine Ergebnisse sind daher in der obigen Tabelle nicht berücksichtigt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat bereits ein Risikobewertungsverfahren für HES eingeleitet.

Literatur

1. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF et al.: Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2013; 309: 678–688.

FAZIT

Der klinische Gebrauch vom HES als akuter Volumenersatz ist wegen schwerer Sicherheitsbedenken nicht gerechtfertigt.

2. Antonelli M, Sandroni C: Hydroxyethyl starch for intravenous volume replacement: more harm than benefit. JAMA 2013; 309: 723–724.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*Prof. Dr. Ing. P. Koeppe, Berlin
biokin@zedat.fu-berlin.de*

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

Ereignis	Anzahl der Studien	Anzahl der Pat. bzw. Ereignisse				RR (95%-CI)
		HES		Kontrollen		
		Gesamt	Ereignisse	Gesamt	Ereignisse	
Mortalität	28	5096	1154	5194	1101	1,09 (1,02–1,17)
Akutes Nierenversagen	5	4362	562	4363	464	1,27 (1,09–1,47)
Nierenersatztherapie	10	4929	448	4629	342	1,32 (1,15–1,50)

Anmerkung zur Tabelle: Die Werte für das „Relative Risiko“ (RR) sind von den Autoren mit einer Gewichtung der Ergebnisse der Einzelstudien ermittelt worden; Einzelheiten siehe Originalarbeit. Die RR-Berechnung aufgrund der in dieser Tabelle mitgeteilten gepoolten Zahlen führt daher zu etwas abweichenden Werten.

Medikamentenmissbrauch im Alter

Das Altern ist mit zunehmenden körperlichen und psychischen Einschränkungen, Verlusten und Schmerzen verbunden, weshalb spekuliert wird, dass auch der süchtige Substanzkonsum als fehlgeleiteter Kompensationsversuch eine oft unterschätzte negative Rolle spielt (1). Traditionell werden „frühe Beginner“ (Start des Substanzkonsums vor dem 65. Lebensjahr) von „späten Beginnern“ (Start des Substanzkonsums nach dem 65. Lebensjahr) getrennt. Insbesondere in der ersten Gruppe wird eine Zunahme erwartet. Denn die sogenannte „baby-boom-Generation“ (Geburtsjahrgänge 1946–1964) weist einen überdurchschnittlich hohen Substanzkonsum auf und überschreitet gerade die Schwelle zum Senium (≥ 65 Jahre), weshalb eine deutliche Zunahme substanzbezogener körperlicher und psychischer Störungen im Alter erwartet werden kann (1).

Bisher existieren auch international noch sehr wenige Informationen über das Ausmaß des Medikamentenmissbrauches alter Menschen (1). Für Deutschland hatte der vom BMG geförderte Epidemiologische Suchtsurvey (zuletzt 2009) die Altersgruppe ≥ 65 Jahren bisher noch nicht berücksichtigt (2). Jedoch wird auf der Grundlage dieser Daten von manchen Autoren geschätzt, dass hierzulande etwa 1–2 Mio. Menschen Medikamente missbrauchen, hauptsächlich Schmerzmittel sowie Schlaf- und Beruhigungsmittel. Hier sind vor allem zu nennen die Benzodiazepine und so genannten Z-Drugs (Zolpidem (Stilnox[®], Generika, Zopiclon [(Ximovan[®], Generika) und Zaleplon (Sonata[®])) Es kommt zu einem deutlichen Anstieg in den ältesten Altersgruppen (gemessen bis 64 Jahren) (2). Insbesondere Benzodiazepine sollen im Alter missbraucht werden mit allen möglichen negativen psychischen und körperlichen Folgen (z. B. Konzentrations-, Gedächtnis-, Antriebs-, Koordinations- und Wahrnehmungsstörungen, epileptische Anfälle, Delirien, Stimmungsschwankungen, passagere Wahnphänomene, Angst, Unruhe, Schlafstörungen oder Verdauungs-

störungen, kardiovaskuläre Beschwerden und Stürze, mutmaßlich bedingt durch schleichende Intoxikationen, protrahiert verlaufende Entzüge oder Interaktionen mit anderen Medikamenten). Die Berliner Altersstudie (BASE) zeigte, dass in der Altersgruppe > 69 Jahre 24,6 % mit Psychopharmaka behandelt wurden, hiervon allein 13,2 % mit Benzodiazepinen. Freilich hatten nur 0,5% eine diagnostizierte Benzodiazepin-Abhängigkeit (3). Die Verordnungshäufigkeit von Benzodiazepinen steigt v.a. bei Frauen in höherem Alter überproportional an (1). Der Anteil der Heimbewohner unter den Medikamenten-Missbrauchern soll etwa 3-mal so hoch sein wie in der Allgemeinbevölkerung (1;4). Doch welche Hinweise gibt es auf tatsächliche Folgestörungen? Erste richtungweisende Versorgungsstudien fanden, dass der Anteil Suchtkranker unter den stationär in psychiatrischen Kliniken aufgenommen Patienten ≥ 65 Jahre deutlich geringer ist als bei jüngeren Patienten, aber die Rate der neuropsychiatrischen Komplikationen mit dem Alter erheblich steigt (1). So wurde in einem Berliner Bezirk (etwa 1,6 Mio. Einwohner, ca. 255 000 ≥ 65 Jahre) ermittelt, dass in den Jahren 2003-2005 etwa 2,85 von 1000 Senioren stationär psychiatrisch wegen einer Suchterkrankung behandelt werden mussten: die meisten wegen einer alkoholbezogenen Störung (2,13/1000 Senioren). Am zweithäufigsten mussten Senioren wegen einer benzodiazepinbezogenen Störung aufgenommen werden (0,59/1000). Aus dieser speziellen Inanspruchnahme-Population (5.349 Aufnahmen ≥ 65 Jahre, 66,1 % Frauen) wurde eine Inzidenz für Benzodiazepinentzugsdelirien von 3,3/100 000 Senioren pro Jahr ermittelt. Die Prävalenz von stationär behandelungsbedürftigen alkoholbezogenen kognitiven Störungen wurde dagegen auf etwa 64/100 000 Senioren geschätzt (5).

Gerontopsychiatrie Studie Berlin (Gepsy-B)

Um die medikamentenmissbrauchenden Senioren näher zu charakterisieren, wurde die Studie „Gepsy-B“ an einer

ähnlichen, allerdings wesentlich kleineren Inanspruchnahme-Population durchgeführt. Die Studienergebnisse sind gerade veröffentlicht worden (4). Untersucht wurden 1.266 Patienten ≥ 65 Jahre, die innerhalb von drei Jahren prospektiv in ein Berliner psychiatrisches Krankenhaus aufgenommen wurden, das einen Versorgungsauftrag für etwa 250.000 Einwohner hat, darunter ca. 32.000 im Alter ≥ 65 Jahren. Von den 1.266 Aufnahmen boten 110 (8,7 %) klinische Hinweise auf einen Medikamentenmissbrauch. Davon hatten 68 (61,8 %) einen Benzodiazepinmissbrauch. Ein Zopiclon- oder Zolpidem-Missbrauch wurde bei 21 Aufnahmen (19,0 %) festgestellt. Ein Schmerzmittelmissbrauch lag bei 12 Fällen (10,9 %) vor: jeweils 6 Fälle mit Opiatmissbrauch und 6 Fälle mit dem Missbrauch nicht-steroidaler Analgetika. Ein Laxantienmissbrauch wurde in 2 Fällen (1,8 %) gefunden. Bei 7 Aufnahmen (6,4 %) wurde ein Missbrauch von mehr als einem Medikament festgestellt. Im Vergleich mit anderen aufgenommenen gerontopsychiatrischen Senioren war der Anteil an Frauen (75,5 %) nichtsignifikant erhöht. Die Medikamenten-Missbraucher kamen seltener aus einem Heim als die Vergleichsgruppe, waren aber häufiger aus Voraufenthalten schon bekannt. In der differenzierten Betrachtung wurde in 20 Fällen (18,2 %) eine Abhängigkeit nach ICD-10 diagnostiziert. 23 Patienten (20,9 %) hatten am ehesten ein Entzugsdelir und 19 Patienten (17,3 %) ein reines Entzugssyndrom. Bei 94 Aufnahmen (85,5 %) war eine stationär behandelungsbedürftige psychiatrische Komorbidität führend – in beinahe der Hälfte der Fälle eine unipolare Depression, gefolgt von organisch bedingten psychischen Störungen sowie Angst- oder Anpassungsstörungen. Die medikamentenmissbrauchenden Senioren hatten signifikant mehr Depressionen, Angst- und Anpassungsstörungen bei signifikant weniger organischen Störungen als die Vergleichsgruppe der nicht-medikamentenmissbrauchenden Senioren. Deutlich häufiger wurden die Medikamenten-Missbraucher wegen eines Sui-

zidversuches eingewiesen. Da auf eine Suche nach Medikamenten z. B. in Blut oder Urin verzichtet wurde, handelt es sich bei der Auswertung von Gephy-B (4) um Informationen, die allein auf der Grundlage klinischer Befunde und anamnestischer Angaben erhoben wurden. In der Praxis wird durch eine Erweiterung der Zusatzdiagnostik (z. B. Screening von Benzodiazepinen und Opiaten, ggf. Z-Drugs im Urin) noch mehr Licht in das Dunkelfeld des Medikamentenmissbrauchs im Alter gebracht werden können, zumal z. B. Benzodiazepin-Entzugssymptome im Alter oft unspezifisch sind (1). Wünschenswert bleibt zukünftig eine Integration der Populations ≥ 65 Jahre in den Epidemiologischen Suchtsurvey.

Literatur

1. Wolter DK: Sucht im Alter - Altern und Sucht. Grundlagen, Klinik, Verlauf und Therapie. Stuttgart: Kohlhammer-Verlag, 2010.
2. Pabst A, Piontek D, Kraus L, Müller S: Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2009. Sucht 2010; 56: 327–336.

Der Medikamentenmissbrauch scheint auch bei Senioren nicht selten zu sein. Am häufigsten kommt der Benzodiazepinmissbrauch vor. Die meisten Senioren werden nach Gephy-B nicht wegen ihres Missbrauchs, sondern wegen deliranter Bilder, Suizidversuche und begleitender Depressionen bzw. Angststörungen psychiatrisch eingewiesen. Präventiv sollte das Verschreibungsmuster auch bei Betagten frühzeitig hinterfragt werden. Zu vermeiden sind allerdings

abrupte Absetzversuche ohne kontrollierten fraktionierten Entzug, der nach eigenen Erfahrungen in seiner Endphase bei multimorbiden Patienten besser im Krankenhaus durchgeführt werden sollte. Wenn unbedingt notwendig, sollten im Alter nur geringe Mengen von Benzodiazepinen kurzfristig verordnet werden, die nicht weiter metabolisiert werden (z. B. Lorazepam, Oxazepam oder Temazepam).

3. Helmchen H, Linden M, Wernicke T: [Psychiatric morbidity in the oldest old. Results of the Berlin Aging Study]. Nervenarzt 1996; 67: 739–750.

4. Wetterling T, Schneider B: [Prescription drug abuse in elderly psychiatric patients]. Psychiatr Prax 2012; 39: 275–279.

5. Wetterling T, Kugler C: Ältere Suchtkranke im psychiatrischen Krankenhaus. Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie 2006; 19: 195–200.

Interessenkonflikte

U.B. erhielt Vergütungen für Vorträge und die Organisation von Fortbildungsveranstaltungen durch folgende Pharmaunternehmen: Actelion, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Esparma, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Lundbeck, Servier.

V.K. hat einen Interessenkonflikt verneint.

M. Sc. (Psychol.) Verena Kregel und Prof. Dr. med. Udo Bonnet, Castrop-Rauxel, u.bonnet@evk-castrop-rauxel.de

Aus der Praxis – Für die Praxis

Spender-Faeces in der Behandlung rezidivierender Clostridium difficile-Infektionen

Die Clostridium-difficile-Infektion tritt insbesondere nach einer länger gehenden und hochdosierten Antibiotika-Therapie auf. Wir hatten über diese Infektion, die in schweren Fällen meldepflichtig ist, ausführlich im Januar 2011 berichtet. Eine Therapie mit Stuhlsuspensionen wurde erwähnt, aber als ungesichert bezeichnet (1). Im September 2011 konnten wir eine Studie über Fidaxomicin zitieren. Dieses neu entwickelte, sehr teure Antibiotikum ist in vitro gegen C. difficile 8-mal stärker wirksam als Van-

comycin und soll mit geringeren Rezidivraten einhergehen (2).

Beim ersten Auftreten einer Clostridium-difficile-Infektion kommt es nur bei 75–86 % der Patienten zu einer dauerhaften Heilung. Bei den Patienten, die nicht ansprechen, wird dann gewöhnlich weiter mit Vancomycin behandelt. Dies führt allerdings nur in 60 % der Fälle zum Erfolg. Nun wurde wiederholt über Stuhlinfusionen berichtet, es fehlten aber randomisierte Studien zu dieser ja

nicht gerade appetitlichen Therapie. Eine niederländische Arbeitsgruppe versucht nun, diese Lücke zu schließen (3). Es handelte sich um eine nicht verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie. Einschlusskriterien waren Alter über 18 Jahren, eine Lebenserwartung, die mindestens drei Monate betrug sowie mindestens ein Rückfall nach einer mindestens zehn Tage dauernden Behandlung mit Vancomycin, 125 mg viermal am Tag. Weiter gehörten zu den Einschlusskriterien eine bestimmte Dauer

Tabelle 1: Ergebnisse

Therapie	n	Heilung
Vancomycin + Stuhl-Infusion	16	13 (81%)
Vancomycin allein	13	4 (31%)
Vancomycin + Darmspülung	13	3 (23%)

und Schwere des Durchfalls. Als Ausschlusskriterium galt eine Immundefizienz.

Die Behandlung wurde wie folgt durchgeführt: die Patienten erhielten 500 mg Vancomycin für 4–5 Tage. Danach erfolgte eine Darmspülung mit 4 l Macrogol (Klean-Prep®, Lösung zum Einnehmen). Die Suspension von Spender-Faeces wurde per Duodenalsonde gegeben. Die beiden anderen Gruppen erhielten die Standard-Behandlung mit Vancomycin (500 mg 4 x tgl für 14 Tage), die letzte Gruppe zusätzlich eine Darmspülung (wie oben beschrieben) am Tag 4 oder 5. Selbstverständlich wurde der Spenderstuhl nur von Gesunden genommen und gründlich auf Parasiten und enteropathogene Bakterien untersucht. Die Aufarbeitung der Stuhlsuspension wird im Detail wiedergegeben. Der Endpunkt der Studie war Heilung ohne Rückfall innerhalb 10 Wochen nach Beginn der Therapie. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1. Der p-Wert (Differenz Gruppe 1 zu Gruppe 2 und Gruppe 3) betrug 0,003.

Als Nebenwirkung der Stuhlinfusion wird 15-mal über eine Diarrhoe (also bei allen Patienten außer einem) und 5-mal über Bauchkrämpfe berichtet.

In der Diskussion weisen die Autoren auf die kleine Fallzahl hin, erklären sie aber damit, dass bei einer Zwischenanalyse die Studie abgebrochen wurde. Das Ergebnis hatte sich als eindeutig dargestellt. Die Autoren können nichts dazu sagen, wo die optimale Dosis an Spender-Faeces liegt, ob die Gabe per Nasensonde optimal ist oder ein Einlauf, oder ob eine Gabe im Rahmen einer Koloskopie besser wären. Auch ob die Abführmaßnahmen mit Macrogol nötig und sinnvoll sind, bleibt offen.

Im Editorial zu diesem Artikel (4) wird angeführt, dass die hohen Heilungsraten von 81 % mit den Ergebnissen nichtsystematischer Studien und Einzelfallberichten übereinstimmen. Der Kommentator schlägt vor, die umständliche und unappetitliche Zubereitung der Faeces zur Spende zu vereinfachen, indem in einem Zentrum entsprechendes Material aufbewahrt und dann auf Anfrage versandt wird. Eine andere Möglichkeit wäre es, Bakterienkulturen zu mixen, die die relevanten Keime der menschlichen Darmflora enthalten.

Literatur

1. Treichel U: Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) oder pseu-

FAZIT

Bei dem Krankheitsbild der rezidivierenden Clostridium-difficile-Diarrhoe wurden in einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie Spender-Faeces über eine Nasoduodenalsonde zugeführt. Es konnte gezeigt werden, dass so der Endpunkt (Rezidivfreiheit für mindestens zehn Wochen), eindeutig häufiger erreicht wird als bei Patienten, die allein Vancomycin erhielten.

domembranöse Kolitis – Was tun? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2011; 38: 12–15.

2. Adam D: Zur Therapie der Clostridium-difficile-Infektion mit Fidaxomicin. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2011; 38: 108.

3. van NE, Vrieze A, Nieuwdorp M et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013; 368: 407–415.

4. Kelly CP: Fecal microbiota transplantation an old therapy comes of age. N Engl J Med 2013; 368: 474–475.

Interessenkonflikt

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

In eigener Sache

Terminhinweis:

Weimar, 21.09.2013, 10:00–13:00 Uhr im Haus der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen

Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ in Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen und der Ärztekammer Thüringen

Themen: Antidiabetika, Neue Arzneimittel, Pharmakovigilanz.