



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 42 – Ausgabe 1

Januar 2015

EDITORIAL

Die neue Redaktion der AVP stellt sich vor 2

DAS AKTUELLE THEMA

Preise, Form und Farbe:
Fallstricke zwischen Verordnung und Einnahme von Arzneimitteln 4

THERAPIE AKTUELL

Haarausfall in der Praxis – was tun? 9

Medikamentenreduktion bei geriatrischen Patienten 16

Welche Diät empfiehlt man Typ-2-Diabetikern zur Vorbeugung
einer diabetischen Nephropathie? 19

Die Behandlung der Multiplen Sklerose – der Stand heute 20

Citalopram zur Behandlung von Unruhe und Agitation bei Alzheimer-Demenz?
Riskant und mäßig wirksam 25

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Metoclopramid in der Schwangerschaft – kein erhöhtes Risiko
für Fehlbildungen und Spontanaborte 29

NEUE ARZNEIMITTEL

Olysio® (Simeprevir) 31

Entyvio® (Vedolizumab) 32

ZITATE

Probiotika zur Vorbeugung von Antibiotika- bzw.
Clostridien-assoziierten Diarrhoen – Nachweis der Wirkung fehlt 33

WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL

Was bringen elastische Strümpfe zur Vorbeugung
des postthrombotischen Syndroms? 35

IN EIGENER SACHE

Leserbrief zum Artikel Borreliose in AVP 1/2014, Seite 4 37

Ein Urgestein der Arzneimittelkommission wird Ehrenmitglied 39



Editorial

Die neue Redaktion der AVP stellt sich vor

Zum Jahresende 2014 hat nach über 17 Jahren der Chefredakteur der AVP, Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, altersbedingt sein Amt an die nachfolgende Generation übergeben.

Die Vielzahl seiner Aufgaben wird nun auf verschiedene Schultern innerhalb eines Redaktionskollegiums verteilt: Prof. Bernd Mühlbauer wird direkt den Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in unserer Redaktion vertreten und uns mit pharmakologischer Expertise unterstützen. Dr. Michael Freitag wird allgemeinmedizinische Wünsche und Erwartungen repräsentieren. Dr. Ulrich Rosien wird die Belange der Klinik vertreten und der Unterzeichnende wird wie bisher als Bindeglied zwischen Redaktionskollegium und Geschäftsstelle fungieren.

PD Dr. Marios Paulides wird gerade in der Umbruchzeit von Seiten der Geschäftsstelle die Arbeit koordinieren und dabei in bewährter Weise von Dr. Heribert Düppenbecker konstruktiv unterstützt werden.

Die Zeitschrift wird nicht mehr in gedruckter, sondern ausschließlich in elektronischer Form und für alle interessierten Leser kostenfrei erscheinen. Die „neue“ Redaktion ist der Überzeugung, dass wir durch diese Entscheidung aktuelle Entwicklungen der Medizin für unsere Leser noch schneller aufbereiten können, die zunehmend gerade aufgrund der Aktualität ihre Informationen auch im Internet suchen. Schon in den letzten Jahren wurde die Rubrik „Neue Arzneimittel“ durch die Geschäftsstelle bestritten. Diese und andere Aktivitäten der Arzneimittelkommission bzw. ihrer Geschäftsstelle sollen über die Zeitschrift die Leser rasch und praxisnah erreichen. Durch die Expertise der Mitglieder der Arzneimittelkommission werden wir die Nähe zum klinischen Alltag wahren, schnell auf aktuelle Veränderungen reagieren und neue Entwicklungen aufzeigen können sowie aus Sicht der Arzneimittelkommission gezielt Schwerpunkte der Arzneiverordnung aufgreifen.

Eine weitere Neuerung betrifft die Annahme von Artikeln: Eingereichte Manuskripte sollen im Peer-Review-Verfahren durch zwei Mitglieder der AkdÄ begutachtet werden.

Ferner wird die Aufnahme in PubMed angestrebt, d. h. englischsprachige Abstracts sind erwünscht oder werden durch uns erstellt. Ein Journal Impact Factor soll erreicht werden, um so die Autorenschaft attraktiver zu machen.

Wir sind überzeugt, mit diesen Umstellungen den Stellenwert unserer traditionsreichen Zeitschrift neben anderen unabhängigen Arzneimittelzeitschriften zu festigen und auszubauen.

Für uns als Nachfolger hat Prof. Höffler die Messlatte der Anforderungen an eine qualitätsorientierte Redaktionsarbeit sehr hoch gelegt. Dies ist uns Ansporn, in seinem Sinne das Heft AVP fortzuführen und gemäß den zu erwartenden modernen Anforderungen weiterzuentwickeln.

Zieschang, M.

Die Redaktion wird Altbewährtes erhalten und neue Inhalte ergänzen, um damit AVP als praxisorientiertes, aktuelles Informationsmedium fortzuführen. Wir wünschen uns eine breite interaktive Unterstützung von unseren Lesern bei dieser Aufgabe.

Mailen Sie uns gerne Ihre Wünsche und Ideen. Sie erreichen uns unter: avp@akdae.de.

Für das Redaktionskollegium:

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@me.com

Mitglieder des Redaktionskollegiums

Dr. med. Michael Freitag

Facharzt für Innere und Allgemeinmedizin, MPH

Außerordentliches Mitglied der AkdÄ

<http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/AOM/Freitag.html>



Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer

Facharzt für Klinische Pharmakologie, Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie

Vorstandsmitglied der AkdÄ

<http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/OM/Muehlbauer.html>



Dr. med. Ulrich Rosien

Facharzt für Innere Medizin, Gastroenterologie

Außerordentliches Mitglied der AkdÄ

<http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/AOM/Rosien.html>



Dr. med. Michael Zieschang

Facharzt für Innere Medizin, Nephrologie

Ordentliches Mitglied der AkdÄ

<http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/OM/Zieschang.html>



Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

PD Dr. med. Marios Paulides

FA für Kinder- und Jugendmedizin,

Fachärztlicher Referent evidenzbasierte Therapie und Therapieempfehlungen

Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker

Fachapotheker für Arzneimittelinformation und Gesundheitsberatung

Das aktuelle Thema

Preise, Form und Farbe: Fallstricke zwischen Verordnung und Einnahme von Arzneimitteln

Beck, Th.

Seit Jahren ist die Tendenz im Gesundheitswesen unverkennbar, dass andere Akteure immer mehr ökonomische und regulatorische „Ringe“ um die eigentlichen Leistungserbringer legen und deren Verhältnis zu den Patienten dadurch zunehmend überlagert ist. Die Ökonomisierung des Gesundheitswesens hat auch zusätzliche Komplikationen bei der Pharmakotherapie zur Folge. Zum einen bedeutet „verordnet“ ohnehin noch lange nicht „vom Patienten eingenommen“. Mancher Hausbesuch hat schon beachtliche Mengen verordneter, aber nie eingenommener Arzneimittel zutage gefördert (1). Zum anderen erschwert die zunehmende bürokratische Regulierung den Arbeitsalltag der Leistungserbringer, ist aber dennoch weiterhin die Hauptwaffe des Gesetzgebers, um bei steigenden Kosten die wählerwirksame Verheißung einer uneingeschränkten Versorgung aufrechtzuerhalten. Viele Arzneimittel sind unter diesen Verhältnissen zu erwünschten Billigartikeln geworden, nicht ohne Folgen für die Einnahmetreue der Patienten. Hier soll dargestellt werden:

- wie überhaupt der Preis eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels zustande kommt
- wie die ärztliche Verordnung in der Apotheke beliefert werden muss
- welche Auswirkungen auf die Einnahmetreue bei Rabattarzneimitteln bekannt sind.

Preise verschreibungspflichtiger Arzneimittel

Der Preis eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels ergibt sich aus dem Einkaufspreis der Apotheke, plus Aufschlag von 3 % zur Abgeltung der apothekerlichen Beschaffungs- und Lagerkosten, plus einem preisunabhängigen Festzuschlag von 8,35 Euro als Apothekenhonorar, plus 0,16 Euro für die Finanzierung des Apothekennotdienstfonds, plus 19 % Mehrwertsteuer (§ 3 Arzneimittelpreisverordnung). Dieser Preis wird durch die Apotheke auf der ärztlichen Verordnung festgehalten, und dies ist auch der Preis, der von der Apotheke auf die Packung aufgeklebt wird. Dies wäre auch der Preis, den ein Privatversicherter zahlt, jedoch nicht die GKV (siehe Tabelle 1). Bei GKV-Verordnungen wird für den Kassenpreis hiervon die in der Apotheke bereits entrichtete Zuzahlung des Patienten abgezogen, ferner wird das Apothekenhonorar von 8,35 Euro vermindert um einen Abschlag zugunsten der GKV in Höhe von derzeit 1,80 Euro (§ 130 SGB V), 2015 voraussichtlich 1,77 Euro. Außerdem erhält die GKV einen Abschlag von 6 % auf den Herstellerabgabepreis (§ 130a SGB V). Bei patentgeschützten Arzneimitteln, nicht bei Generika, ist dieser Abschlag ab 01.04.2014 auf 7 % gestiegen. Hierbei fungieren die Apotheken aber nur als In-kassostelle, denn diesen 6 %- bzw. 7 %-Abschlag erhalten sie später vom Hersteller über den Umweg der Apothekenrechenzentren wieder zurück. An diesem Punkt endet freilich die

Preistransparenz für die Fachkreise, denn die GKV erhält nun noch Geld aus den mit den einzelnen Herstellern ausgehandelten Rabattverträgen (§ 130a Abs. 8 SGB V), deren Konditionen nicht offengelegt werden. Die Laufzeit der Rabattverträge beträgt zwei Jahre (Art. 1, Abs. 16 Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, AMNOG).

Tabelle 1: Beispielhafte Preisberechnung von verschreibungspflichtigen patentgeschützten Arzneimitteln zu 20 €, 50 € und 100 € nach Großhandelsarzneimittelpreisverordnung, Arzneimittelpreisverordnung und SGB V für privatversicherte (PKV) und gesetzlich versicherte (GKV) Patienten

	PKV	GKV	PKV	GKV	PKV	GKV
Herstellerabgabepreis o. MwSt.	20,00 €	20,00 €	50,00 €	50,00 €	100,00 €	100,00 €
Großhandelaufschlag (3,15 %)	0,63 €	0,63 €	1,58 €	1,58 €	3,15 €	3,15 €
Großhandelsfestzuschlag (0,70 €)	0,70 €	0,70 €	0,70 €	0,70 €	0,70 €	0,70 €
Apothekeneinkaufspreis	21,33 €	21,33 €	52,28 €	52,28 €	103,85 €	103,85 €
Apothekenaufschlag (3 %)	0,64 €	0,64 €	1,57 €	1,57 €	3,12 €	3,12 €
Apothekenhonorar als preisunabhängiger Festzuschlag	8,35 €	8,35 €	8,35 €	8,35 €	8,35 €	8,35 €
Zwischensumme	30,32 €	30,32 €	62,19 €	62,19 €	115,32 €	115,32 €
Notdienstgebühr	0,16 €	0,16 €	0,16 €	0,16 €	0,16 €	0,16 €
Apothekenverkaufspreis (o. MwSt.)	30,48 €	30,48 €	62,35 €	62,35 €	115,48 €	115,48 €
Mehrwertsteuer (19 %)	5,79 €	5,79 €	11,85 €	11,85 €	21,94 €	21,94 €
Apothekenverkaufspreis (inkl. MwSt.)	36,27 €	entfällt	74,20 €	entfällt	137,42 €	entfällt
GKV-Abschlag auf das Apothekenhonorar (inkl. MwSt.)	0,00 €	1,80 €	0,00 €	1,80 €	0,00 €	1,80 €
GKV-Abrechnungspreis	entfällt	34,47 €	entfällt	72,40 €	entfällt	135,62 €
Zuzahlung (10 %, mind. 5 €, max. 10 €)	entfällt	5,00 €	entfällt	7,24 €	entfällt	10,00 €
GKV-Erstattungspreis	entfällt	29,47 €	entfällt	65,16 €	entfällt	125,62 €
Abschlag von 7 % auf den Herstellerabgabepreis zugunsten der GKV (§ 130a SGB V)*	entfällt	1,40 €	entfällt	3,50 €	entfällt	7,00 €
GKV zahlt letztlich	entfällt	28,70 €	entfällt	61,66 €	entfällt	118,62 €

*Bei nicht patentgeschützten Generika beträgt der Herstellerabschlag 6 %. Bei Rabattgenerika treten hinzu weitere, nicht öffentlich bekannte Preisrabatte aufgrund der Rabattverträge zwischen GKV und den einzelnen Herstellern.

Rabattverträge der GKV mit Pharmaherstellern

Die Apotheken müssen bei der Belieferung der Verordnung die Pharmazentralnummer (PZN) der einzelnen Arzneimittel auf das Rezeptblatt aufdrucken. Mit dieser können die Krankenkassen bzw. deren Subunternehmer den Vorgang den Herstellern und Wirkstoffen zuordnen und damit die Rabattsummen berechnen, die sie von den Herstellern einfordern. Die Arzneimittelrabatte für die GKV stiegen von insgesamt 2,1 Milliarden Euro im Jahre 2012 auf 2,8 Milliarden Euro im Jahre 2013 (2). Gerüchte besagen seit geraumer Zeit, dass für bestimmte Arzneimittel sogar ein negativer Preis existiert, also die GKV

nicht nur nichts bezahlt, sondern für ein bestimmtes Arzneimittel von Herstellern entlohnt wird. Dies würde bedeuten, dass sich Hersteller auf diesem Wege ihre Marktteilnahme bei bestimmten rabattierten Arzneimitteln erkaufen.

Rabattierte Fertigarzneimittel dominieren ganz klar die ärztlichen Verordnungen. Der Anteil der Rabattarzneimittel an den verordneten Generika zulasten der GKV stieg von 27,59 % im Jahre 2007 auf 73,20 % im Jahre 2012 an und betrug im ersten Halbjahr 2013 69,02 % (3).

Erstattungsbeträge zwischen Pharmaherstellern und GKV

Die Rabattverträge werden nur für patentfreie Wirkstoffe abgeschlossen. Für neue Wirkstoffe werden seit Februar 2013 aufgrund des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) sogenannte Erstattungsbeträge zwischen Hersteller und GKV ausgehandelt, so dass der GKV-Preis teilweise bis zu 30 % niedriger liegt als der Listenpreis (4). Erstattungsbeträge gelten stets für jene Wirkstoffe, die nach einer Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden können (§ 130b SBV V). Ein Zusammenhang zwischen Nutzen und Höhe des Erstattungsbetrages ist bisher nicht erkennbar.

Importarzneimittel

Nach § 129 SGB V muss bei ärztlichen Verordnungen ein importiertes Arzneimittel immer dann abgegeben werden, wenn der Preis 15 % oder mindestens 15 Euro geringer ist als das Bezugsarzneimittel. Besteht jedoch ein Rabattvertrag mit der GKV, dann hat stets ein Rabattarzneimittel den Vorrang vor einem Import und ebenso muss stets vor einem Preisvergleich bei importierten patentgeschützten Arzneimitteln ein möglicher Erstattungsbetrag mit der GKV berücksichtigt werden.

Belieferung ärztlicher Verordnungen

Auf ärztlichen Verordnungen ist die Angabe eines bestimmten Generikums immer dann irrelevant für den abgebenden Apotheker, wenn für den enthaltenen Wirkstoff zwischen einer der gesetzlichen Krankenkassen und dem Hersteller des Arzneimittels ein Rabattvertrag nach § 130a SGB V abgeschlossen wurde, denn dann muss stets das rabattierte Arzneimittel abgegeben werden. Hiervon sind in der Praxis nur zwei Ausnahmen anzutreffen:

- der verordnende Arzt markiert das „Aut idem“-Feld auf dem Verordnungsblatt
- der abgebende Apotheker macht begründete Bedenken gegen die Abgabe des Rabattarzneimittels geltend (siehe unten).

Die eigentlich bestehende dritte Möglichkeit, dass der Patient für ein teureres indikations- und wirkstoffgleiches Arzneimittel auf dem Wege der Bezahlung und Kostenerstattung optiert, ist in der Praxis kaum anzutreffen, denn nach Art. 1, Ziffer 1 AMNOG sind bei der Kostenerstattung die der Krankenkasse entgangenen Rabatte und Mehrkosten zu berücksichtigen.

Pharmazeutische Bedenken

Von der Abgabe eines Rabattarzneimittels kann durch den Apotheker dann abgewichen werden, wenn bei der Abgabe Bedenken bestehen. Dies ergibt sich zwangsläufig aus § 129

SBG V. Dieser verlangt für die praktische Durchführung einen Rahmenvertrag zwischen dem Spitzenverband Bund der GKV und dem Deutschen Apotheker Verband. Der Rahmenvertrag benennt die Fälle, in denen von der Abgabe eines Rabattarzneimittels durch den Apotheker abgewichen werden kann:

- bei Nichtverfügbarkeit in dringenden Fällen (Notfall, Akutversorgung)
- bei „sonstigen Bedenken“, die laut Apothekenbetriebsordnung § 17 Abs. 5 die Abgabe des verordneten Arzneimittels an den Patienten verhindern.

In diesen Fällen muss ein wirkstoffgleiches, preisgünstiges Arzneimittel abgegeben werden oder ein entsprechendes Importarzneimittel. Zusätzlich muss auf dem Verordnungsblatt eine stichwortartige Begründung durch den abgebenden Apotheker angegeben werden und die sogenannte Sonder-PZN 2567024 aufgedruckt werden.

Bedenken bestehen in der Apothekenpraxis beispielsweise, weil:

- aufgrund eines vollständig anderen Erscheinungsbildes des neuen Rabattarzneimittels bei der Abgabe trotz erklärender Rücksprache mit dem Patienten gravierende Zweifel über die Einnahmetreue bestehen
- die galenische Form des Rabattarzneimittels ungeeignet ist, z. B. wenn ein Rabattvertrag nur Hartkapseln umfasst, aber keine suspendierbaren Tabletten, so dass Patienten mit Schluckbeschwerden Probleme bei der Einnahme bekommen
- die Teilbarkeit von Tabletten nicht gegeben ist, weil eine Tablette beispielsweise keine Bruchrille, sondern nur eine sogenannte „Schmuckrille“ zur Oberflächengestaltung aufweist und betagte Patienten die verordnete Teildosis gar nicht sicher und reproduzierbar zubereiten können
- die Sondengängigkeit eines Rabattarzneimittels nicht gewährleistet ist.

Einnahmetreue und Rabattarzneimittel

Wenn die Rabattverträge auslaufen und neue Verträge zwischen GKV und Pharmaherstellern gültig werden, dann wechseln auch die Arzneimittel, die an den Patienten abgegeben werden. Welche Auswirkungen haben veränderte Packungen, Farbe und Form der Tabletten auf die Einnahmetreue der Patienten?

Bei acht verschiedenen generischen Antiepileptika (Carbamazepin, Carbamazepin retard, Ethosuximid, Lamotrigin, Phenytoin, Valproinsäure, Gabapentin, Zonisamid) wurde untersucht, ob bei mindestens zwei Wiederholungsverordnungen, die einem Therapieabbruch von fünf Tagen Dauer vorausgingen, Farbe und/oder Form des Arzneimittels übereinstimmte oder nicht übereinstimmte. Das Quotenverhältnis (*Odds Ratio*) betrug bei dem Faktor „Farbe“ 1,27, beim Faktor „Form“ 1,47. In der Subgruppe der Patienten mit Krampfaktivität betrug beim Faktor „Farbe“ das Quotenverhältnis 1,53 (5). Die Chance, einen Therapieabbruch durch Farb- und/oder Formwechsel des Arzneimittels zu erleiden, war demnach nicht etwa gleich hoch wie ohne Farb- oder Formwechsel (*Odds Ratio* = 1), sondern deutlich erhöht. Ein Zusammenhang besteht offenbar zwischen der Verunsicherung der Patienten bzw. der Verwechslung der Rabattarzneimittel auf der einen Seite und der Zahl der verordneten Rabattarzneimittel auf der anderen Seite: Bei der höchstverordneten Zahl (6–11) waren mehr als 70,3 % der Patienten verunsichert, bei der niedrigstverordnete Anzahl (0–1) waren es nur 53,7 %. Ähnliche Zahlen ergeben sich bei Verwechslungen (16,9 % vs. 34,6 %) (6).

Rabattarzneimittel bedeuten also zweifellos eine weitere Verkomplizierung der Arzneitherapie, denn die Therapietreue der Patienten kann ohnehin nicht als gegeben angesehen werden und beträgt ungefähr nur 50–70 % (7–9). Nur 25 % von 2512 untersuchten deutschen Patienten wurden als therapietreu klassifiziert (9). Auf die fortbestehenden Komplikationen mit Rabattarzneimitteln in der Praxis deutet seit einigen Jahren auch der erhöhte Aufwand für pharmazeutisches Personal in den Apotheken hin. Betriebswirtschaftliche Berechnungen ergeben für das Jahr 2011 einen ungefähr 38 % höheren Personaleinsatz im Bereich der Rabattarzneimittel in öffentlichen Apotheken als dies aufgrund der Kennzahlen für nichtrabattierte Arzneimittel zu erwarten gewesen wäre (10).

Offenbar ist die Therapietreue auch unterschiedlich ausgeprägt je nach Arzneitherapie. So lauteten bei einer Untersuchung von 167.907 chronischen Patienten die Anteile der therapietreuen Patienten 66 % (orale Antidiabetika), 63 % (Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten), 57 % (Statine), 56 % (Bisphosphonate), 47 % (Prostaglandinanaloga-Augentropfen) bzw. 28 % (Urologika bei Miktionsbeschwerden) (11).

Es besteht also die berechtigte Befürchtung, dass die Wirksamkeit der Arzneitherapie ganz entscheidend gemindert wird durch alltägliche Faktoren, die üblicherweise gar nicht beachtet werden.

Fazit

Preise für verschreibungspflichtige Arzneimittel sind staatlich festgelegt. Apotheken werden pro Arzneimittelpackung unabhängig vom Preis durch ein Festhonorar von 8,35 Euro minus GKV-Abschlag von 1,80 Euro entlohnt. Rund 70 % der verordneten Generika sind Rabattarzneimittel. Die Höhe des Rabatts der Pharmahersteller für die GKV ist im Einzelfall unbekannt, für die gesamte GKV betragen die Rabatte im Jahre 2013 2,8 Milliarden

Euro. Farb- und Formwechsel von Arzneimitteln infolge eines Wechsels des Rabattvertrages bedeuten eine erhöhte Chance, einen Therapieabbruch zu erleiden. Bestehen bei der Abgabe des verordneten Rabattarzneimittels in der Apotheke begründete, dokumentierbare Zweifel an der Therapietreue des Patienten, kann auf ein wirkstoffgleiches Rabattarzneimittel ausgewichen werden.

Literatur

- Höfler D: Zum Problem der Therapietreue. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2006; 33: 10-12.
- Bundesministerium für Gesundheit: Vorläufige Finanzergebnisse 2013 – Gute Ausgangsbasis für die Finanzierungsreform der gesetzlichen Krankenversicherung: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Pressemitteilungen/2014/2014_01/140305_PM_KV_45_Vorlaeufige_Finanzentwicklung_2013.pdf. Pressemitteilung Nr. 12; Berlin, 5. März 2014. Zuletzt geprüft: 1. Oktober 2014.
- Hüsgen U: Rabattbegünstigte Arzneimittel. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2013; 153 (38): 34-39.
- AMNOG-Rabatte für neue Arzneimittel: Wie viel spart die GKV? blitz-a-t vom 31. Januar 2013.
- Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH et al.: Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 202-208.
- Gröber-Gratz D, Gulich M: Die medikamentöse Therapie in der hausärztlichen Versorgung unter dem Aspekt der Rabattverträge der Krankenkassen - Patientensurvey. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2010; 104: 99-105.
- Horne R, Weinman J: Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res* 1999; 47: 555-567.
- Cutler DM, Everett W: Thinking outside the pillbox – medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010; 362: 1553-1555.
- Glombiewski JA, Nestoriuc Y, Rief W et al.: Medication adherence in the general population. *PLoS One* 2012; 7: e50537.
- Hüsgen U: Aufwand honorieren! Rabattbegünstigte Arzneimittel verursachen erhöhten Beratungsbedarf. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2012; 153 (8): 24-32.
- Yeaw J, Benner JS, Walt JG et al.: Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 728-740.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Für die Berechnungen in Tabelle 1 danke ich Herrn Dipl.-Math. Uwe Hüsgen, Essen.

Prof. Dr. rer. nat. habil. Thomas Beck, Rostock
thomas.beck@uni-rostock.de

Therapie aktuell

Haarausfall in der Praxis – was tun?

Wolff, H.

Der Verlust von Haaren ist für Männer und Frauen emotional belastend, da kräftige und dichte Haare für Gesundheit und Jugend stehen, Haarlosigkeit dagegen für Krankheit und Alter. Der Fachbegriff für die Beschäftigung mit Haarwuchsbiologie und deren Störungen lautet Trichologie.

Eine adäquate ärztliche Untersuchung beim Symptom Haarausfall umfasst folgende Aspekte:

- Anamnese (Fieber, Medikamente, Heparingabe?)
- klinische Inspektion (Alopezie? Entzündung?)
- klinischer Zugtest (Haare vermehrt und leicht ausziehbar?)
- Trichodermatoskopie (Inspektion der Haare und Kopfhaut mit Dermatoskop)
- Trichogramm (mikroskopische Haarwurzelanalyse)
- Blutuntersuchungen (je nach Konstellation, nicht obligat).

Die häufigsten Ursachen für Haarverlust sind Effluvium und diffuse Alopezie, androgene Alopecie bei Männern und Frauen, Alopecia areata, Folliculitis decalvans (Folliculitis mit Entzündung einhergehende Alopecie).

Effluvium und diffuse Alopezie

Der deutsche Begriff Haarausfall kann sowohl verstärkten täglichen Haarwechsel (Effluvium) meinen, als auch die sichtbare Haarlosigkeit (Alopezie). Das Wachstum eines Haares im Haarfollikel verläuft in Zyklen, bestehend aus mehrjähriger Wachstumsphase (Anagen), kurzer Follikel-Rückbauphase (Katagen) und zwei bis viermonatiger Ruhephase (Telogen). Danach fällt das Haar aus, um nach einigen Wochen wieder neu aus dem Follikel zu wachsen. Der Haarfollikel durchläuft immer wieder alternierend Phasen des Wachstums und der Ruhe (1). Dadurch ergibt sich im Normalfall ein täglicher Haarausfall von etwa 60 bis 100 Haaren.

Normalerweise wachsen die etwa 100.000 Kopfhhaarfollikel völlig unabhängig voneinander. Innerliche oder äußerliche Einflussfaktoren können allerdings Haarfollikel durch vorzeitigen Übergang vom Anagen ins Telogen synchronisieren und so nach zwei bis vier Monaten einen spürbar stärkeren Haarausfall auslösen. Zu diesen Einflussfaktoren gehören u. a. Hormone, Wachstumsfaktoren, Medikamente und Jahreszeiten. Viele Menschen weisen periodisch verstärkten Haarwechsel auf, einige davon sind auch jahreszeitlich synchronisiert: Vor allem im Herbst bemerken viele Frauen verstärkten Haarausfall (2).

Wenn über Haarverlust geklagt wird, ist anamnestisch nach körperlich belastenden Situationen wie z. B. länger dauernden schweren Erkrankungen zu fragen. Wichtig ist auch die Frage nach Medikamenten. So ist zum Beispiel Haarausfall zwei bis vier Monate nach Heparingabe keine Seltenheit. Natürlich sollte bei Frauen immer nach gynäkologischen Faktoren wie das An- oder Absetzen hormoneller Kontrazeptiva gefragt werden. Physiologisch bedingt ist das postpartale Effluvium zwei bis vier Monate nach der Geburt eines Kindes.

Durch den Geburtsstress und die starke hormonelle Umstellung treten kurz nach der Geburt gleichzeitig viele Haare vom Anagen in das Telogen über. Nach Beendigung des Telogens fallen sie gleichzeitig aus. Die Störung reguliert sich in der Regel von selbst wieder. Wichtig sind bei Haarausfall also Ereignisse, die vor zwei bis vier Monaten einen vermehrten Übergang aus der Wachstums- in die Ruhephase induziert haben könnten. Auf diesen Zeitraum sollte die Anamnese fokussiert werden.

Eine häufige Ursache für Haarausfall bei Frauen ist Eisenmangel. Daher sollte dies immer mit untersucht werden. Auf alle anderen Bestimmungen, wie z. B. den Zinkspiegel im Serum, kann in unserer Lebenswelt getrost verzichtet werden. Dies bedeutet auch, dass „Nahrungsergänzungsmittel“ bei Haarausfall überflüssig und nutzlos sind.

Labordiagnostisch auszuschließen sind bei Effluvium unbekannter Ursache auch eine Schilddrüsenüberfunktion und eine Syphilis (Tabelle 1). Bei extrem toxischen Einflüssen, z. B. durch aggressive Chemotherapie, ist die Schädigung der Haare so stark, dass sie innerhalb von ein bis drei Wochen ausfallen können. Zu Beginn einer starken Chemotherapie werden alle metabolisch aktiven Haarfollikel im Anagenstadium, also etwa 80 % der Kopfhare, so intensiv geschädigt, dass sie nach ein bis zwei Wochen in der Wurzel abbrechen. Nach etwa vier Wochen sind nur noch die bereits metabolisch inaktiven Telogenhaare in der Kopfhaut verblieben. Leider werden auch diese Haare in den nächsten Monaten ausfallen, so dass der Kopf völlig kahl wird. Nach Beendigung der Chemotherapie erholen sich die Haarfollikel allerdings rasch wieder, so dass bereits nach einigen Wochen ein kräftiges Wiederwachstum der Haare einsetzt. In seltenen Fällen verändern sich nach einer Chemotherapie die Haarfarbe und die Haarstruktur. Dabei sind sowohl Frauen beschrieben, bei denen glattes Haar lockig wurde, als auch umgekehrt.

Tabelle 1: Mögliche Ursachen diffuser Effluvien und Alopezien

Ursache	Diagnostik
Medikamente (Chemotherapie, Heparin)	Anamnese
Eisenmangel	Fe, Ferritin
Schilddrüsenstörung (Überfunktion)	TSH, T ₄
Syphilis (Lues)	TPHA-Test

Häufig gefragt und wichtig: Der Kopf sollte mindestens ein- bis zweimal pro Woche gewaschen werden, durchaus auch täglich. Dabei normale Shampoos verwenden, „Baby-Shampoos“ reinigen zu schlecht. Haarfärbungen beeinflussen das Haarwachstum nicht.

Androgenetische Alopezie bei Männern

Ursächlich für die androgenetische Alopezie des Mannes ist ein Zusammenspiel von Genen und Androgenen (3–5). Die Gene definieren dabei, wann welcher Kopfhhaarfollikel wie stark gegen Androgene empfindlich wird (6). Das entscheidende Androgen beim männlichen Haarausfall ist das Dihydrotestosteron (DHT), das aus Testosteron mit Hilfe der 5-alpha-Reduktase Typ II entsteht. Unter dem Einfluss des Androgens DHT resultiert

eine Miniaturisierung der genetisch prädisponierten Haarfollikel und somit auch der Haare (6). Das typische Erscheinungsbild der androgenetischen Alopezie des Mannes reicht von Geheimratsecken bis zur Vollglatze.

Zur Behandlung der androgenetischen Alopezie des Mannes gibt es nur zwei Wirkstoffe, die sich in gut kontrollierten, wissenschaftlichen Studien bewiesen haben: Die Finasterid 1 mg Tablette (Propecia® und Generika) und die 5-prozentige Minoxidil-Lösung (Regaine® 5 % Männer, Alopexy®) bzw. der 5-prozentige Minoxidil-Schaum (Regaine® Männer Schaum). Finasterid hemmt selektiv das Enzym 5-alpha-Reduktase Typ II und senkt somit die Serumkonzentration von Dihydrotestosteron um 70 %. Die Wirksamkeit von Finasterid wurde in großen Multicenterstudien nachgewiesen (7; 8). Eine weitere Studie belegte, dass Finasterid auch bei Männern zwischen 40 und 60 Jahren wirksam ist (9). Für Ärzte und Patienten verwirrend und ärgerlich ist die zumeist im Internet von Laien geführte Diskussion um Finasterid-Nebenwirkungen. Hierbei sind zu nennen:

- das „Post-Finasterid-Syndrom“ mit Depression und Antriebslosigkeit nach Absetzen von Finasterid
- das Auftreten höher maligner Prostatakarzinome
- das Auftreten von Mammakarzinomen bei Männern
- Unfruchtbarkeit bei Männern.

Keiner dieser Aspekte ist wissenschaftlich belegt, die Verunsicherung der Patienten aber leider Realität.

Eine Behandlungsalternative zu Finasterid ist das topisch anzuwendende 5-prozentige Minoxidil (10). Der Wirkansatz von Minoxidil am Haarfollikel ist pleiotrop. Unter anderem wird z. B. die Expression des *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF, erhöht, was die Durchblutung an der Haarwurzel verstärkt (11).

In zwei Studien, die die Wirksamkeit von Finasterid 1 mg Tablette und 5-prozentiger Minoxidil-Lösung bei der androgenetischen Alopezie des Mannes verglichen haben, erwiesen sich beide Mittel als etwa gleich gut wirksam (12; 13). Sowohl Finasterid als auch Minoxidil sind in der Lage, den Haarausfall bei etwa 90 % der Behandelten zu stoppen. Bei etwa 50 % der Behandelten kommt es sogar zu einer sichtbaren Verdichtung der Haare. Die maximale Verdichtung wird bei Minoxidil bereits nach sechs Monaten erreicht, bei Finasterid oft erst nach 24 Monaten. Die Wirkung hält so lange an, wie das jeweilige Medikament kontinuierlich verwandt wird.

Alle anderen Präparate sind bei der androgenetischen Alopezie des Mannes wirkungslos, die Werbung in den Medien ist irreführend.

Androgenetische Alopezie bei Frauen

Wie bei den Männern ist auch bei Frauen die Ausbildung der androgenetischen Alopezie von genetischen Faktoren abhängig. Hierzu zählen vor allem der auf dem X-Chromosom kodierte Androgen-Rezeptor, aber auch Gene, die die Aktivität von Enzymen wie z. B. der **5-alpha-Reduktase** oder der Aromatase steuern (14). Man schätzt, dass etwa 20–30 % aller Frauen zur androgenetischen Alopezie neigen (15; 16). Bei etwa 10 % der Frauen ist diese genetische Veranlagung so stark, dass sie bereits im Alter von 20 bis 30 Jahren eine deutlich sichtbare Haarlichtung aufweisen. In den Wechseljahren findet dann eine Hor-

monumstellung statt, die die androgenetische Alopezie weiter akzeleriert: Die Östrogenspiegel sinken, die Androgene gewinnen an Einfluss. Bei vielen Frauen mit mittelgradiger genetischer Veranlagung ist es diese Hormonumstellung, die schließlich die androgenetische Alopezie bemerkbar macht.

Zugrunde liegt der Lichtung der Kopfhaare eine Miniaturisierung der betroffenen Haarfollikel. Im Gegensatz zu den Männern sind bei den Frauen jedoch meist nicht alle Haarfollikel einer Kopfregion betroffen, sondern nur einige. Daher kommt es bei ihnen nicht zur völligen Kahlheit, sondern zur diffusen Ausdünnung der Haare im Mittelscheitelbereich. Die Diagnose ist in der Regel leicht. Typisch ist vor allem das weibliche Haarlichtungsmuster im Mittelscheitelbereich. Bei jüngeren Frauen mit ausgeprägter androgenetischer Alopezie sollte immer eine gynäkologische Untersuchung mit Bestimmung der Östrogene und Androgene im Serum durchgeführt werden. Diese Untersuchungen sind vor allem dann notwendig, wenn neben der Alopezie auch Zyklusunregelmäßigkeiten und Hirsutismus-Zeichen vorliegen (17). Andererseits sind die Sexualhormone bei Abwesenheit dieser Kofaktoren fast immer normal. Denn der Grund der Haarfollikel-Miniaturisierung sind fast nie zu hohe Serum-Androgenspiegel, sondern eine genetisch festgelegte Überempfindlichkeit bestimmter Kopfhaarfollikel auf Androgene.

Wie bei den Männern, sind alle angepriesenen anderen Mittel gegen Haarausfall ohne wissenschaftlich validen Wirknachweis.

Was hilft nun? Bei Alopezie mit Hyperandrogenämie sind systemisch gegebene Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat oder Dienogest hilfreich. Hierfür zugelassene Fertigpräparate sind z. B. Diane-35®, Neo-Eunomin® oder Valette®. Alle Präparate haben auch kontrazeptive Eigenschaften, da bei der Gabe von Antiandrogenen eine Schwangerschaft unbedingt vermieden werden muss. Obwohl randomisierte, placebokontrollierte Studien mit relevanten Endpunkten auch bei diesen Präparaten fehlen, ist ein Nutzen durch die Androgenrezeptor-Blockade und die Östrogen-induzierte SHBG-Erhöhung (SHBG: Sexualhormon bindendes Globulin) plausibel und als „Proof-of-Principle“ belegt worden (18).

Die insgesamt wirksamste Substanz gegen die androgenetische Alopezie der Frau ist die 2-prozentige Minoxidil-Lösung (Regaine® Frauen), wie zahlreiche, gut kontrollierte klinische Studien (19–22) und ein aktuelles Cochrane-Review (23) belegen. Die gute Wirkung von Minoxidil erklärt sich unter anderem aus einer Verbesserung der Mikrozirkulation im Bereich der dermalen Papille (11) sowie durch verschiedene andere haarwuchsstimulierende Effekte (24). Mit der zweimal täglichen Anwendung von 2-prozentiger Minoxidil-Lösung kann die Progression der androgenetischen Alopezie bei den meisten Frauen gestoppt werden; etwa 50 % der Frauen beobachten sogar eine Zunahme der Haardichte. Bei Frauen dunklen Typs kann es zu verstärkter Hypertrichose auf der Stirn und im Gesicht kommen (25). Andere seltene Nebenwirkungen der äußerlichen Minoxidil-Anwendung sind Juckreiz und Rötung der Kopfhaut. **Eine Blutdrucksenkung ist bei topischer Anwendung nicht zu befürchten.** Die 2-prozentige Minoxidil-Lösung ist in Deutschland seit 2005 rezeptfrei in Apotheken erhältlich. Da Minoxidil schwierig in Lösung zu bringen ist und weitere Wirkstoffe unwirksam sind, wird von magistralen Rezepturen abgeraten.

Alopecia areata

Die Alopecia areata manifestiert sich durch zunächst etwa kreisrunde, völlig haarlose Areale. Bei stärkerem Befall kann es zur Ausbreitung und Konfluenz der haarlosen Bereiche kommen. Extremformen sind die Alopecia areata totalis mit völliger Haarlosigkeit und die Alopecia areata universalis, bei der **auch** sämtliche Körperhaare fehlen.

Histologisch fällt eine dichte Infiltration von T-Lymphozyten an der Haarzwiebel auf. Bei der Alopecia areata handelt es sich um eine T-zellulär vermittelte Autoimmunerkrankung mit dem Zielorgan Haarfollikel (26). Da keine Vernarbung der Haarfollikel eintritt, ist der Haarverlust im Prinzip reversibel. Bei Erstmanifestation kommt es bei etwa jedem dritten Patienten zur Spontanremission innerhalb von sechs Monaten; nach einem Jahr ist sogar jeder zweite Patient wieder erscheinungsfrei. Allerdings kommt es auch mit hoher Wahrscheinlichkeit in den folgenden Jahren immer wieder zu Rezidiven (27). Die Auslöser eines Erkrankungsschubes sind nicht bekannt. Daher sind Hormonanalysen, toxikologische Untersuchungen und internistische Durchuntersuchungen nicht sinnvoll. **Auch psychische Belastungen sind nicht nachweisbar ursächlich.** Schwere Verlaufsformen der Alopecia areata, die oft schon im Kindesalter auftreten, sind häufig mit einem Atopie-Syndrom assoziiert. Bis zu 40 % der von Alopecia areata betroffenen Kinder haben Neurodermitis, Heuschnupfen oder allergisches Asthma. Auch finden sich bei ihnen oft die charakteristischen Nagelveränderungen wie Tüpfel- und Sandpapiernägel. Durch die genetische Veranlagung haben Patienten mit Alopecia areata ein erhöhtes Risiko, an anderen Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Autoimmunthyreoiditis oder Vitiligo zu erkranken.

Die Diagnose einer Alopecia areata ist relativ einfach: Es finden sich haarlose Areale ohne Entzündung oder Schuppung. Differenzialdiagnostisch sollte bei Kindern an eine Mikrosporie (Pilzinfektion) gedacht werden, vor allem wenn sich eine feine, kleieartige Schuppung auf dem Bezirk mit abgebrochenen Haarstummeln zeigt (28). Bei Jugendlichen und Erwachsenen mit kleinfleckiger Verteilung sollte ggf. eine Alopecia specifica bei Lues II mittels serologischer Suchreaktion ausgeschlossen werden. Eine vor allem bei Kindern wichtige Differenzialdiagnose der Alopecia areata ist die Trichotillomanie, das zwanghafte Ausreißen der Haare. Hier zeigen sich allerdings immer kräftige Haarstoppeln im Alopecie-Herd.

Die Therapie der Alopecia areata ist sehr einfach bei kleinen, erst kurz bestehenden Arealen, und oft frustriert bei längeren, ausgeprägten Verläufen (29). Im ersteren Fall kommt es sowieso meist zur Spontanremission (egal, was der Arzt macht), im zweiten Fall hilft oft nichts. Zahlreiche nur mäßig wirksame Therapien wurden beschrieben, wie z. B. der topische Einsatz von Kortikosteroid-Externa, Calcineurin-Inhibitoren, Psoralen-UVA-Bestrahlungen oder Bestrahlungen mit UVB-Licht (Excimer-Laser) sowie die systemische Gabe von Kortikosteroiden, Fumarsäure, Sulfasalazin oder sogar Ciclosporin (29; 30). Aufgrund des Mangels evidenzbasiert wirksamer Medikamente geben wir gerne für etwa drei Monate Zink-Präparate, da sie möglicherweise positive immunmodulatorische Eigenschaften haben und in der Regel keine Nebenwirkungen hervorrufen (z. B. Zink Verla® 2 x 20 mg/Tag, Unizink® 2 x 50 mg/Tag). Topische oder systemische Kortikosteroide werden von uns wegen mangelnder Wirksamkeit kaum noch verwendet.

Die derzeit wohl wirksamste Therapie der ausgeprägten Alopecia areata, die in jedem Fall

versucht werden sollte, ist die Induktion eines allergischen Kopfekezems mittels des Kontaktallergens Diphencyprone, DCP (27; 29–31). Das nicht als Medikament zugelassene DCP wird im Rahmen eines „individuellen Heilversuches“ einmal pro Woche vom Arzt in die Kopfhaut gerieben, so dass ein mildes Kontaktekzem entsteht. Eine Übersicht der Dermatologen und Zentren, die diese Behandlung anbieten, findet man im Internet unter www.trichocare.de. Der Wirkmechanismus der DCP-Therapie beruht wahrscheinlich auf einer Suppression der gegen die Haarfollikel gerichteten Lymphozyten durch Zytokine der DCP-generierten Lymphozyten (29; 30). An Nebenwirkungen können überschießende Ekzeme auftreten, teils sogar mit Lymphknotenschwellungen, Nässen und Blasenbildung. Bei dunkel pigmentierten Menschen sind Hyper- und Hypopigmentierungen möglich. Mittels DCP lässt sich bei etwa einem Drittel der Patienten ein Wiederwachstum der Haare erreichen. Allerdings muss damit gerechnet werden, dass die topische Immuntherapie nur so lange wirkt, wie sie angewendet wird. Aufgrund ihrer potenziellen Nebenwirkungen sollte die DCP-Therapie nur von speziell geschulten Ärzten eingesetzt werden. Bei Therapieerfolg wird die Behandlung über Monate hinweg langsam ausgeschlichen. Manche Patienten können dann über Jahre in Remission und damit erscheinungsfrei bleiben.

Folliculitis decalvans

Vernarbende Alopezien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie (32; 33). Eine der hartnäckigsten ist die Folliculitis decalvans, die sowohl Männer als auch Frauen betreffen kann (34). Es handelt sich um ein fatales Zusammenspiel zwischen entzündungsauslösenden Staphylokokken und einer übertrieben starken Entzündungsantwort. Die Behandlung der Folliculitis decalvans ist langwierig und schwierig. Als Basistherapie steht im Vordergrund, die Staphylokokken zu beseitigen und die Entzündung zurückzudrängen. Wichtig ist die tägliche Kopfwäsche mit keimvermindernden Shampoos wie z. B. Stieprox® oder Kertyol®. Danach muss die Kopfhautoberfläche ganz trocken gefönt werden, damit den Staphylokokken der Boden zur Vermehrung entzogen wird. Einer Publikation von Powell et al. (34) folgend, bevorzugen wir folgendes Schema: Systemisch Clindamycin (300 – 0 – 300 mg) und Rifampicin (300 – 0 – 300 mg) über sechs bis zwölf Wochen. Danach sind alle Patienten erscheinungsfrei, zum Teil über viele Monate (34; 35). Bei etwa der Hälfte der Behandelten kommt es zu Rezidiven, die erneuter Therapie bedürfen. Ein Teil der Patienten muss die Therapie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen abbrechen (35).

Um Rezidive zu vermeiden, müssen möglichst alle Büschelhaarfollikel operativ aus der Kopfhaut entfernt werden, da sie wie ein Docht Staphylokokken in die Kopfhaut ziehen.

Lichen ruber follicularis

Beim Lichen ruber (über Lichen planus/ruber berichteten wir in: *Arzneiverordnung in der Praxis* 2013; 40 (2): 39-41) der Kopfhaut kommt es unterhalb der epidermalen und follikulären Basalmembranzone zur dichten Ansammlung von T-Lymphozyten, die vor allem dem CD4-positiven T-Helfer-Typ angehören (36; 37). Die Erkrankung ist meist asymptomatisch und besteht oft bereits seit Jahren, ehe sie bemerkt wird. Der Verlauf ist

chronisch. Nur selten zeigen sich am übrigen Integument weitere Ausprägungen des Lichen ruber wie z. B. die intensiv juckenden, polygonalen Papeln und Knötchen am Handgelenk. Mund- und Genitalschleimhäute können ebenfalls betroffen sein. An ihnen zeigt sich besonders die typische netzförmige Zeichnung des Lichen ruber (Wickham-Phänomen). Vom *Graham-Lasseur-Little-Syndrom* spricht man, wenn neben einem folliculären Lichen ruber am Integument und der Kopfhaut auch dystrophische Veränderungen der Finger- und Fußnägel vorliegen.

Insgesamt sind die therapeutischen Erfolge beim Lichen ruber follicularis selbst bei Verwendung starker topischer Kortikosteroide oft unbefriedigend.

Frontal fibrosierende Alopezie

Der Australier Steven Kossard beschrieb 1994 ein Krankheitsbild, das er *Postmenopausal Frontal Fibrosing Alopecia* nannte (38). Die fast nur bei älteren Frauen vorkommende Erkrankung wird als Variante des Lichen ruber follicularis angesehen (39). Pathogenetisch relevant ist auch hier eine Zerstörung von Haarfollikeln der Kopfhaut und Augenbrauen durch T-Lymphozyten.

Schleichend über Jahre kommt es zu einem symmetrischen Zurückweichen der Stirn-Haar-Grenze sowie des seitlichen Haaransatzes in der Schläfenregion. Die freigelegte Haut ist blass-atrophisch und grenzt sich meist klar von der durch Sonne gealterten Stirnhaut ab. Auf den ersten Blick erinnert der Haarverlust an eine androgenetische Alopezie des Mannes. Am Haaransatz zeigen sich oft perifollikuläre Erytheme. Fast immer findet man eine Rarefizierung der Augenbrauen.

Eine sicher wirksame Therapie ist nicht bekannt. Allerdings erscheint ein Therapieversuch mit örtlich angewendeten Kortikosteroiden und Calcineurin-Inhibitoren gerechtfertigt, um die Haare in der entzündlichen Progressionszone zu schützen.

Interessenkonflikte

Der Autor hat Vortragshonorare der Firmen MSD, Pfizer, Johnson & Johnson, Jenapharm/Bayer und Pierre Fabre erhalten.

Fazit

Verschiedene Formen des Haarverlustes bei Männern und Frauen können klinisch gut unterschieden werden. Die androgenetische Alopezie manifestiert sich meist in geschlechtstypischer Verteilung; die Alopecia areata ist ein auffälliger, schnell entstandener fleckförmiger Haarverlust, der teils reversibel ist; die Folliculitis decalvans zeigt narbige Alopezie mit entzündlichen Papeln, Pusteln und Krusten im Randbereich; der Lichen ruber weist peripapilläre Rötung und Schuppenkrause auf; und die postmenopausale frontal fibrosierende Alopezie nach Kossard

zeigt eine typische bandartige Alopezie am Haaransatz und den Verlust der Augenbrauen.

Bei der Verordnung von Arzneimitteln in den hier genannten Indikationen ist zu beachten, dass Arzneimittel, die zur Verbesserung des Haarwuchses dienen, gemäß § 34 Abs. 1 SGB V nicht zu Lasten der GKV verordnet werden dürfen. Ferner sollte aus Haftungsgründen bei der Verordnung der Zulassungsstatus des jeweiligen Arzneimittels gemäß Fachinformation beachtet werden.

Literatur

Der vorliegende Text ist die gekürzte Form einer längeren Darstellung. Diese und auch das Literaturverzeichnis können beim Autor angefordert werden.

Prof. Dr. med. Hans Wolff, München
hans.wolff@med.uni-muenchen.de

Medikamentenreduktion bei geriatrischen Patienten

Ehrenthal, K.

Bei geriatrischen Patienten mit Multimorbidität wird immer häufiger das Absetzen von Medikationen gefordert, vor allem in vier Situationen: bei Stürzen, bei Delirien, beim kognitiven Abbau und am Lebensende. Über die Effekte des Absetzens der Medikation finden sich bisher nur wenige Untersuchungen.

Dazu veröffentlichten Van Crammen et al. mit ihrem Team von Geriatern aus Rotterdam (Niederlande), Gent (Belgien), Brighton (Großbritannien) und Rom (Italien) kürzlich eine Untersuchung über Wirkungen einer Medikationsreduktion in den vier genannten Situationen (1).

Vorgehensweise

Nach einer Literaturdurchsicht wurden von den Autoren für eine Metaanalyse englischsprachige Untersuchungen und neuere randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) ausgewertet, indem gebräuchliche medizinische Begriffe zum Absetzen der Medikation zur Suche verwendet wurden. Es wurden solche Arbeiten verwendet, die die Wirkung der Beendigung einer Medikation bei 65-jährigen oder älteren Patienten beurteilten:

1. nach Stürzen,
2. bei deliranten Zuständen,
3. bei kognitivem Abbau und
4. beim Absetzen einer nicht adäquaten Medikation am Lebensende („end of life“).

Ergebnisse bei Sturz-Patienten

Es fanden sich 48 Studien und 210 RCTs, sowie 5 Reviews mit 2 speziellen spezifischen Artikeln, die die Effektivität des Absetzens von Medikationen bei älteren Sturzpatienten belegten. Dabei fand sich beim Sturzrisiko und bei der Fallhäufigkeit durch eine Überprüfung und entsprechende Modifikation der Medikation in verschiedenen Untersuchungen der Cochrane Library keine Wirksamkeit.

Jedoch hatte eine stufenweise Reduktion von psychotroper Medikation, verglichen mit einer Placebomedikation die Rate der Stürze signifikant reduziert. Ein entsprechendes sorgfältig konzipiertes Fortbildungsprogramm für die verschreibenden Ärzte, verbunden mit Selbstkontrollen durch die Patienten, hatte eine signifikante Abnahme der Sturzhäufigkeit zur Folge (2; 3). Dies fand sich so auch in der weiteren Literatur, allerdings nicht in Bezug auf das Gesamtrisiko, überhaupt einen Sturz zu erleiden.

Ergebnisse bei Patienten mit deliranten Zuständen oder kognitivem Abbau

Das Risiko eines medikamenteninduzierten Delirs ist hoch, besonders bei Patienten mit Demenz. Polypharmazie, veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Komorbidität im Alter wirken synergistisch mit Medikationen, die das Delir-Risiko erhöhen. Insgesamt wurden durch Medikamente bis zu 39 % der Delirien bei Älteren verursacht (4). Besonders gilt dies für Psychopharmaka, Antikonvulsiva, Antiparkinson-Medikamente,

Opioid-Analgetika, gastroenteral wirkende Medikamente wie Spasmolytika, Cimetidin sowie kardiovaskulär wirkende Medikationen wie Antiarrhythmika, Digoxin, Antihypertensiva wie Betablocker oder Methyldopa und Steroide. Dabei spielt die zentrale anticholinerge Wirkung einiger dieser Medikamente wahrscheinlich die ursächliche Rolle (5).

In einer systematischen Übersicht fand sich eine verbesserte kognitive Leistung durch den Entzug psychotrop wirkender Medikamente (6). In einer anderen prospektiven Kohortenstudie mit einer systematischen Reduktion einer Polypharmazie bei teils sehr alten geriatrischen Patienten fand sich eine verbesserte Kognition bei 56 von 64 Patienten, nachdem alle nicht lebensnotwendigen Medikamente abgesetzt worden waren (7). Diese positiven Effekte auf die Kognition blieben bei Nachuntersuchungen (im Mittel 19,2 Monate) bestehen (8).

Ergebnisse bei Patienten am Lebensende

Die Therapieentscheidungen für die letzten Stunden oder Tage des Lebens bei terminalen Erkrankungen haben neben der medizinischen Routinetherapie Fragen des Rechts zur Selbstbestimmung des Patienten, der Ethik und Wirksamkeit besonderer oder riskanter medizinischer Interventionen zu beachten (9). Bei alten Patienten mit begrenzter Lebenserwartung, die bisher ermöglicht wurde durch multiple Medikationen auch zur Verhinderung ungünstiger klinischer Ereignisse (z. B. Antikoagulation, Lipidsenker), kann auf viele Medikationen verzichtet werden – insbesondere auch, um iatrogene Schädigungen zu vermeiden (10). Hierzu gibt es keine klaren Leitlinien und nur sehr wenige Untersuchungen, weswegen es notwendig ist, Kriterien für einen Konsensus herzustellen, wie sinnvolle von nicht sinnvollen Medikationen am Lebensende zu trennen und wie letztere zu vermeiden sind (11).

Fazit

- Zur Verminderung der Sturzhäufigkeit sind bei älteren Patienten Verordnungen von psychotropen Medikationen einzuschränken und die Dosen zu vermindern.
- Dazu kann eine pharmakologische Schulung der (Haus-)Ärzte wirksam beitragen.
- Delirante Zustände können bei Älteren durch viele Medikamente ausgelöst werden. Vermeidung vieler Medikamente oder eine Dosisreduktion sollte immer versucht werden.
- Eine systematische Reduktion besonders von Psychotropika bei Polypharmazie verbessert bei Älteren oftmals die Kognition.
- Am Lebensende sollte im Konsensus alles nicht Lebensnotwendige reduziert oder abgesetzt werden, um nicht zusätzlich zu schaden. Das Therapieziel ist dann nicht mehr die Lebensverlängerung, sondern allein die Vermeidung oder Dämpfung von Angst und Schmerzen.

Literatur

- 1 van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G et al.: Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing* 2014; 43: 20-25.
- 2 Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al.: Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007146.
- 3 Hill KD, Wee R: Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging* 2012; 29: 15-30.
- 4 Catic AG: Identification and management of in-hospital drug-induced delirium in older patients. *Drugs Aging* 2011; 28: 737-748.
- 5 Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T: Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1393-1394.
- 6 Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG: Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008; 25: 1021-1031.
- 7 Garfinkel D, Mangin D: Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1648-1654.
- 8 Leitliniengruppe Hessen, Ständige Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM): Hausärztliche Leitlinie Multimedikation: Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten: http://www.pmvforschungsgruppe.de/content/03_publicationen/03_d_leitlinien.htm. Version 1.09 vom 16. April 2014. Zuletzt geprüft: 1. Oktober 2014.
- 9 Wikipedia: End-of-life care: http://en.wikipedia.org/wiki/End-of-life_care. Stand: 16. September 2014. Zuletzt geprüft: 1. Oktober 2014.
- 10 Cruz-Jentoft AJ, Boland B, Rexach L: Drug therapy optimization at the end of life. *Drugs Aging* 2012; 29: 511-521.
- 11 Onder G, van der Cammen TJ, Petrovic M et al.: Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing* 2013; 42: 284-291.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Klaus Ehrental, Hanau
dr.klausehrental@gmx.de

Welche Diät empfiehlt man Typ-2-Diabetikern zur Vorbeugung einer diabetischen Nephropathie?

Salzarme, gering eiweißreduzierte Kost wird allgemein als günstig für diabetische Patienten angesehen. Zusätzlich zur Diabetesdiät bedeutet dies für die Patienten erhebliche Umstellungen ihrer bisherigen Essgewohnheiten. Die Neigung, einer solchen Empfehlung dauerhaft zu folgen, ist in der Praxis sehr gering.

In einer Beobachtungsstudie (1) wurden 6213 Patienten der ONTARGET-Studie (2) mit Diabetes ohne bisherige Nierenerkrankungen zu dieser Frage hinsichtlich Diät, Alkoholkonsum, Eiweiß- und Natriumaufnahme untersucht. Primärer Endpunkt war das Neuauftreten einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) definiert als neu aufgetretene Mikroalbuminurie (Albumin/Creatinin-Ratio im Urin > 3,4 mg/mmol und 30 % Steigerung gegenüber dem Ausgangswert, Makroalbuminurie oder Verlust von mehr als 5 ml/min GFR (errechnet nach MDRD und CKD-Epi) nach einem Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren. Beurteilt wurde die Diät nach dem modifizierten Alternate Healthy Eating Index (mAHEI). Als „gesunde Diät“ wurde dabei ein Regime mit viel Obst und Gemüse angesehen. Die Analysen wurden für klassische Risikofaktoren adjustiert. Ernährung und Alkoholkonsum wurden anhand eines Fragebogens beurteilt, die Natriumausscheidung wurde zur Beurteilung der Salzaufnahme herangezogen.

31,7 % entwickelten eine CKD und 8,3 % der Teilnehmer verstarben. Die Patienten im gesündesten Drittel des mAHEI hatten verglichen mit dem schlechtesten Drittel ein signifikant geringeres Risiko, an einer CKD zu erkranken (adjustierte Odds Ratio (OR) 0,74; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,64–0,84) und ein geringeres Risiko zu sterben: OR 0,61, 95 % CI 0,48–0,75). Patienten, die mindestens dreimal pro Woche Obst aßen, hatten ebenfalls ein geringeres Risiko. Interessanterweise war höherer Salzkonsum nicht mit einer größeren Wahrscheinlichkeit behaftet. Moderater Alkoholkonsum reduzierte das Risiko ebenfalls.

Nachteil dieser Studie ist sicherlich der beobachtende Charakter. Allerdings wurde versucht, statistisch auszuschließen, dass Patienten, die sich gesünder ernährten auch eine bessere Blutdruck- und Blutzuckereinstellung hatten, weniger rauchten oder sich mehr bewegten und so ihr Risiko positiv beeinflussten. Patienten mit schon bestehender Nierenerkrankung wurden in dieser Studie nicht erfasst.

Zieschang, M.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fazit

Für Patienten mit Diabetes bisher ohne Nierenbeteiligung scheint neben einer guten Einstellung des Diabetes und einer guten Blutdruckeinstellung eine Diät mit viel

Gemüse und Obst sowie einem moderaten Alkoholkonsum von Vorteil zu sein.

Literatur

- 1 Dunkler D, Dehghan M, Teo KK et al.: Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. JAMA Intern Med 2013; 173: 1682-1692.
- 2 Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559.

Dr. med. Michael Zieschang,
Darmstadt
mzieschang@me.com

Die Behandlung der Multiplen Sklerose – der Stand heute

Einführung

Die Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung, die bereits im jungen Erwachsenenalter zu ernster Behinderung führen kann. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung des Nervensystems, bei der es zeitlich und örtlich disseminiert zu entzündlichen Veränderungen kommt. Während man früher davon ausging, dass die Erkrankung eine weitestgehend auf die weiße Substanz des zentralen Nervensystems begrenzte Erkrankung sei, hat sich inzwischen herausgestellt, dass es auch eine neurodegenerative Komponente gibt, die sich an den Axonen abspielt und langfristig zu einer Hirnatrophie führen kann.

Während man in der Ära vor dem MRT die zeitliche und örtliche Dissemination nur im Verlauf anhand klinisch manifester Schübe diagnostizieren konnte, ist die Diagnostik der zeitlichen und örtlichen Dissemination durch die Kernspintomographie und durch neurophysiologische Verfahren (evozierte Potenziale) vereinfacht worden, so dass die definitive Diagnose einer Multiplen Sklerose bereits früher, manchmal schon nach dem ersten Schub gestellt werden kann.

Durch den seit einigen Jahren nachweisbaren Aquaporin-4-Antikörper ist es möglich geworden, die der Multiplen Sklerose verwandte, aber im Allgemeinen aggressiver verlaufende Neuromyelitis optica abzugrenzen, die auch eine andere schubprophylaktische Behandlung nach sich zieht.

Man kann folgende Stadien und Verläufe unterscheiden:

- das radiologisch isolierte Syndrom (RIS)
- das klinisch isolierte Syndrom (KIS)
- die schubförmige MS („relapsing-remitting“, RRMS)
- die sekundär progrediente MS (SPMS)
- die primär progrediente MS (PPMS).

Das RIS ist ein für die Multiple Sklerose typischer MRT-Befund, für den es aber keinerlei klinische Symptomatik gegeben hat. Dieses Syndrom bedarf der Beobachtung, aber noch keiner Therapie.

Das KIS kann bei paraklinischem Nachweis besonders hoher Krankheitsaktivität, d. h. beim Nachweis multipler z. T. auch anreichernder Herde im MRT des Hirns und Rückenmarks bereits die Indikation zur immunmodulierenden Therapie darstellen.

Der Begriff „Immunmodulation“ wird benutzt, da die Therapie z. B. mit Interferonen einen Einfluss auf das entzündliche Krankheitsgeschehen hat, aber nicht zur Immunsuppression im klassischen Sinne führt. Die Immunsuppression im engeren Sinne (z. B. durch Azathioprin) wird nachfolgend auch unter Immunmodulation subsumiert. Die Begriffe „phasenprophylaktische Therapie“, „schubreduzierende Therapie“ und „disease modifying therapy“ sind synonym.

Die RRMS ist das Stadium, in dem die immunmodulatorische Therapie die besten Erfolge zeigt.

Vogel, H.-P.

Je mehr eine progrediente, d. h. nicht mehr schubförmige Symptomatik im Vordergrund steht, desto geringer sind die therapeutischen Möglichkeiten einer Immunmodulation. Gerade für die PPMS ist leider keinerlei entsprechende Therapie verfügbar, was besonders bedauerlich ist, da diese Patientengruppe langfristig den ungünstigsten Verlauf hat. Es gibt nur Hinweise darauf, was prognostisch günstige Faktoren sind (monosymptomatischer Beginn, nur sensible Symptome, kurze Dauer der Schübe, gute Rückbildung der Schübe, erhaltene Gehfähigkeit, Erkrankungsbeginn vor dem 35. Lebensjahr). Im Einzelfall bleibt aber eine prognostische Unsicherheit und es nicht klar, welcher Patient auf welches Medikament besonders gut anspricht, so dass die Frage, wann und mit welchem Medikament die phasenprophylaktische Therapie begonnen werden soll, einer gewissen Unsicherheit unterliegt. Pathophysiologisch sinnvoll ist sicherlich der möglichst frühe Therapiebeginn, auch um die neurodegenerative Komponente zu bremsen. Man darf aber nicht aus den Augen verlieren, dass erhebliche Interessen der Pharmaindustrie an einer frühzeitigen, allgemeinen und möglichst langen Therapie bestehen. In gleicher Weise bestehen erhebliche Unsicherheiten, wann eine schubreduzierende Therapie eventuell wieder deeskaliert werden kann.

Nachfolgend sei die auf den entzündlichen Prozess gerichtete Therapie (Behandlung des entzündlichen Schubes, Schubprophylaxe durch Immunmodulation) dargelegt sowie die symptomatische Therapie der einzelnen besonders hindernden Symptome.

Therapie des Schubes

Die intravenöse Pulstherapie mit einem Glukokortikoid (im Allgemeinen mit Methylprednisolon) ist seit vielen Jahren der Standard der Schubbehandlung (im Allgemeinen werden 500–1000 mg pro Tag i.v. appliziert über drei bis fünf Tage. Ein orales Ausschleichen ist nicht zwingend, wird aber bei noch nicht guter Rückbildung des Schubes empfohlen).

Bei mangelnder Wirksamkeit kann die Schubtherapie eskaliert werden mit einer einfachen Wiederholung der ersten intravenösen Kortikoidgabe, aber auch eine Verdoppelung der Dosis (z. B. 5 x 2000 mg Methylprednisolon über fünf Tage) wird empfohlen.

Als weitere Eskalationstherapie des akuten Schubes kann bei hindernden Residuen eine Plasmapherese in spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden.

Immunmodulierende Therapie

Seit etwa 20 Jahren werden parenteral die **Interferon-beta-Präparate** (Betaferon®, Rebif®, Avonex®) eingesetzt. Ihre Wirksamkeit ist durch mehrere randomisierte kontrollierte Studien nachgewiesen. Es muss aber auch unter der Therapie mit klinisch stummen, kernspintomographisch nachweisbaren entzündlichen Veränderungen und mit neuen klinisch manifesten Schüben gerechnet werden.

Glatirameracetat (Copaxone®) ist ein synthetisches Aminosäure-Copolymer mit immunmodulierenden Eigenschaften, das täglich subkutan injiziert wird. Seine Wirkung ist der der Interferone ähnlich.

Die Injektionen der Interferone und des Glatirameracetats sind oft – besonders zu Beginn der Therapie – von grippeartigen Symptomen begleitet. Paracetamol ist hilfreich. Die

s.c.-Injektionen führen häufig zu lokalen, auch kosmetisch störenden Hautreaktionen.

Die intravenöse Gabe von **Gammaglobulinen** ist in ihrer Wirksamkeit trotz einer positiven Metaanalyse von vier kleineren placebokontrollierten Studien umstritten. Ihr Einsatz ist off-label und wird nur während Schwangerschaft und Stillzeit empfohlen, da alle anderen Medikamente in dieser Zeit als kontraindiziert gelten.

Azathioprin hat noch eine Zulassung, wenn eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder wenn unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Es war bis zur Einführung der Interferone das Standardmedikament zur Schubprophylaxe.

Zur Eskalation der Immunmodulation stehen als inzwischen etablierte Medikamente **Mitoxantron** (z. B. Ralenova®), **Natalizumab** (Tysabri®) und **Fingolimod** (Gilenya®) zur Verfügung.

Mitoxantron, ein immunsuppressives Anthracyclinpräparat, wird alle drei Monate i.v. appliziert. Wegen seiner kardiotoxischen Eigenschaften darf eine kumulative Obergrenze nicht überschritten werden. Regelmäßige echokardiographische Kontrollen sind neben Laborkontrollen obligat. In den letzten Jahren ist die Anwendung erheblich zurückgegangen.

Natalizumab ist ein Anti-Alpha-4-Integrin-Antikörper. Es wird alle vier Wochen i.v. appliziert. Beim Natalizumab besteht das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Dieses Krankheitsbild war bis zur Einführung dieser Substanz nur bei immungeschwächten Patienten (fortgeschrittene Malignome, AIDS) bekannt. Es wird durch den opportunistischen Erreger, das JC-Virus, ein Polyoma-Virus verursacht (Das JC steht für die Initialen des ersten Patienten, beim dem das Virus nachgewiesen wurde.). Eine gezielte wirksame Therapie dieser bei immungeschwächten Patienten im Allgemeinen zum Tode führenden Erkrankung existiert nicht. Da die Situation bei mit Natalizumab behandelten MS-Patienten anders ist – das Medikament kann abgesetzt werden und so kann es zu einer Immunrestitution kommen – ist die Prognose hier auch günstiger, insbesondere wenn die Diagnose der PML rechtzeitig gestellt wird. Im Rahmen der Therapie der PML (Absetzen des Medikaments, evtl. mit Plasmapherese) kann es zu einer lebensbedrohlichen Komplikation, dem inflammatorischen Immunrestitutionssyndrom (IRIS) kommen. Das Risiko einer PML steigt mit der Dauer der Therapie (> 2 Jahre) und bei Vorbehandlung mit immunsuppressiven Medikamenten.

Fingolimod (Gilenya®), ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, oral appliziert, kann bei den ersten Einnahmen zu Bradykardien und bedrohlichen AV-Blockierungen führen, so dass die ersten Applikationen unter EKG-Kontrolle zu erfolgen haben. Leukopenien, Transaminasen-Erhöhungen und vermehrte Infekte sind häufig. Auch das Risiko des Makula-Ödems ist erhöht.

Im Rahmen von individuellen Heilversuchen – Off-Label-Use – gibt es positive Erfahrungen mit Cyclophosphamid (Endoxan®), Methotrexat (z. B. Lantarel®) und Rituximab (MabThera®). Es ist jedoch vorzuziehen, sich in diesen Fällen im Rahmen einer Studie an Neuentwicklungen zu beteiligen.

Erst in den letzten Monaten wurden in die Therapie der RRMS **Dimethylfumarat**, **Teriflunomid** und **Alemtuzumab** eingeführt, auch zur Primärtherapie.

Dimethylfumarat (Tecfidera®), oral appliziert, wird bereits in der Therapie der schweren Psoriasis eingesetzt. Hinzuweisen ist darauf, dass es bei mit Fumarsäure behandelten Psoriasispatienten auch Einzelfälle einer PML (progressiven multifokalen Leukenzephalopathie) gegeben hat. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat kürzlich über einen ersten, tödlich verlaufenden Fall einer PML nach Langzeitanwendung von Tecfidera® berichtet (siehe AkdÄ Drug Safety Mail 2014-28). Der PML vorausgegangen war eine lang bestehende schwere Lymphopenie. Aufgrund des Risikos einer opportunistischen Infektion bei Fortführung der Therapie trotz schwerer anhaltender Lymphopenie empfiehlt die AkdÄ daher auch bei Behandlung mit Tecfidera® Kontrollen des Blutbilds und ggf. Absetzen analog zu den Empfehlungen zu Fumaderm® (Biogen Idec GmbH: Fachinformation „Fumaderm® initial, Fumaderm®“. Stand: September 2013).

Teriflunomid (Aubagio®) oral appliziert, ist ein Blocker der De-Novo-Pyrimidinsynthese. Die Substanz ist dem Leflunomid (Arava®), einem in der Basistherapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzten Medikament, verwandt. Hinsichtlich der Wirksamkeit konnte keine signifikante Überlegenheit für Teriflunomid gezeigt werden. Unter dem Aspekt des Nutzens besteht kein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a. Trotz unterschiedlicher Art der unerwünschten Ereignisse ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse insgesamt oder der schwerwiegenden Ereignisse (siehe Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung von Teriflunomid (Aubagio®) vom 23.01.2014).

Alemtuzumab (Lemtrada®) wird an fünf aufeinander folgenden Tagen i.v. appliziert, dann noch einmal nach einem Jahr über drei Tage. Es ist ein monoklonaler Leukozyten-depletierender Anti-CD52-Antikörper, der seine Wirkung über zwei Jahre entfaltet. Intensives Monitoring ist notwendig. Antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen – insbesondere Thyreoiditis, Nephritis und Immunthrombozytopenie – sind gehäuft. Es war bisher zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie und des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen. Die Herstellerfirma hat die Zulassung für diese Indikation zurückgegeben. Der Stellenwert der neu eingeführten Medikamente ist derzeit noch offen. Es ist damit zu rechnen, dass die Empfehlungen in den Leitlinien zu ihrem Einsatz in den nächsten Jahren noch präzisiert werden.

Da die langfristige parenterale Therapie belastend ist, wird seitens der Patienten sicher ein Druck aufgebaut werden, auf orale Medikamente zu wechseln. Dennoch sollte – zumindest bis auf weiteres – ein Patient, der auf die bisherige parenterale Immunmodulation gut eingestellt ist, nicht umgestellt werden. Langzeitbeobachtungen fehlen bei den gerade erst eingeführten Medikamenten, so dass seltene UAW noch nicht abschätzbar sind, insbesondere bei Patienten mit Komorbidität, die zusätzlich andere Medikamente einnehmen müssen.

Die Behandlung der MS sollte dem darauf spezialisierten Neurologen vorbehalten bleiben. Dennoch wird es häufiger vorkommen, dass mitbehandelnde Ärzte anderer Fachrichtungen mit Komplikationen der Therapie konfrontiert werden (Folgen der Immunsuppression, Herzrhythmusstörungen, Reduktion der kardialen Ejektionsfraktion, antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen, Hautreaktionen).

Sämtliche Medikamente sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei versehentlich

eingetretener Schwangerschaft sollte ein Spezialist hinzugezogen werden. Hilfreich zur Beurteilung des Ausmaßes möglicher Embryo- und Fetotoxizität ist die Webseite: www.embryotox.de.

Lebendimpfstoffe sollten bei MS gemieden werden, unter Immunsuppression sind sie kontraindiziert. Totimpfstoffe sind bei MS möglich und werden auch empfohlen, unter Immunsuppression ist eine Titerkontrolle zu empfehlen, da der Impferfolg reduziert sein kann.

Symptomatische Therapie

Als wesentliches Therapeutikum muss die **Krankengymnastik** angesehen werden, die einen positiven Effekt auf Paresen, Spastik und Ataxie hat.

Zur Behandlung der **Spastik** eignen sich bei der MS alle Medikamente, die auch sonst bei einer Spastik eingesetzt werden, insbesondere Baclofen und Tizanidin. Tetrahydrocannabinol hat kürzlich als oromukosales Spray (Sativex®) die Zulassung zur Behandlung der Spastik bei MS bekommen.

Die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin A bei ausgeprägter fokaler Spastik sowie die intrathekale Baclofengabe bei schwerster Spastik komplett immobilisierter Patienten ist eine Therapieoption in entsprechenden speziellen Therapiezentren.

Die Behandlung der **Blasenstörung** erfolgt nach urodynamischer Diagnostik. Zur Behandlung der überaktiven Blase sind Antimuscarinica wie z. B. Oxybutynin (z. B. Dridase®) geeignet. Auf eine mögliche Zunahme des Restharns muss geachtet werden.

Das Ansäuern des Urins z. B. mit Methionin kann die Häufigkeit von Blaseninfekten reduzieren.

Die medikamentöse Therapie des Tremors – im Allgemeinen in Form eines schweren Intentionstremors – ist unbefriedigend. Verschiedenste Medikamente wurden mit geringem und oft nur vorübergehendem Effekt eingesetzt (INH, Baclofen, Carbamazepin, Ondansetron, Cannabinoide und Topiramate). Bei einem schwerst behindernden Tremor, der die Benutzung eines Armes unmöglich macht, kann eine tiefe Hirnstimulation erwogen werden.

Fazit

Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind Schubtherapie, immunmodulatorische Therapie und symptomatische Therapie zu unterscheiden. Auf allen drei Gebieten ist es zu Fortschritten gekommen. Der Einsatz ist inzwischen sehr differenziert durch in die immuno-

logischen Prozesse eingreifende Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Die Therapie kann zu Nebenwirkungen führen, die zu kennen auch für den Nicht-Neurologen wichtig ist.

Literatur

Literatur kann beim Autor angefordert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Hans-Peter Vogel, Berlin-Buch
dr.vogel-berlin@t-online.de

Citalopram zur Behandlung von Unruhe und Agitation bei Alzheimer-Demenz?

Riskant und mäßig wirksam

Schucany, M.
Bschor, T.

Patienten, die an einer Alzheimer-Demenz erkrankt sind, leiden häufig unter einer psychomotorischen Unruhe, welche sich in einem gesteigerten Bewegungsdrang, aggressiven Verhaltensweisen, aber auch in einer Reizbarkeit und Enthemmung äußert.

Diese Agitation ist häufig schwer zu behandeln und belastet die Umgebung massiv. Häufig werden Antipsychotika verordnet, obwohl deren Wirksamkeit umstritten ist (1) und auch deren Sicherheit kürzlich durch Studien infrage gestellt wurde, da deren Gabe mit einem erhöhtem Sterberisiko der Patienten in Verbindung gebracht wird.

Citalopram, ein Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), wird bei älteren Personen teilweise als Alternative verwendet. Es gibt bisher aber nur begrenzte Hinweise für seine Wirksamkeit und Sicherheit.

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (2) weist auf die schwache Wirksamkeit von Citalopram bei agitiertem Verhalten von Demenzkranken hin. Gemäß der Leitlinie kann ein Behandlungsversuch dennoch gerechtfertigt sein. Es handelt sich jedoch um eine Off-Label-Behandlung.

Die neue Studie

Das primäre Ziel der „Citalopram for Agitation in Alzheimers Disease Study“ (CitAD) (3) ist es, die Wirksamkeit von Citalopram bei Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung (ohne eine majore Depression) bei der Behandlung der Agitation zu beurteilen. Die CitAD-Studie wurde als multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie durchgeführt. Insgesamt nahmen 186 Patienten aus acht US-amerikanischen und kanadischen akademischen Zentren teil. Die Teilnehmer waren durchschnittlich 78 Jahre alt, 46 % waren Frauen, 65 % waren weiß und nichtspanischer Abstammung. Die meisten Teilnehmer nahmen ein Antidementivum ein: über zwei Drittel einen Cholinesterasehemmer und über 40 % Memantin.

Bei den Probanden bestand seit durchschnittlich fünf Jahren die Diagnose Demenz. Zur Diagnosestellung wurden die Kriterien des National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association angewandt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Punktwert zwischen 5 und 28 im Mini-Mental-Status-Test (MMST; english: Mini Mental State Examination, MMSE), bei denen eine klinisch signifikante Unruhe mit Hilfe des Neuropsychiatrischen Inventars ermittelt werden musste und bei denen ein Arzt eine Medikamentengabe für angemessen hielt.

Über 90 % der Studienteilnehmer schlossen den neunwöchigen Versuch ab. Citalopram wurde, sofern verträglich, von einer Tagesdosis von 10 mg innerhalb von drei Wochen auf 30 mg erhöht. Insgesamt erhielten 78 % der Teilnehmer 30 mg und 15 % 20 mg Citalopram täglich.

Ergebnismessung

Insgesamt wurden zwei primäre Zielparameter zur Ergebnismessung definiert. Die Veränderungen der Agitation wurden mit der 18-Punkte umfassenden NBRS-A (Neurobehaviorale Rating Skala-Agitation) gemessen, wobei höhere Werte mehr Unruhe, Feindseligkeit/Unkooperativität und Enthemmung anzeigen.

Gemessen mit der NBRS-A war nach neunwöchiger Behandlung die Agitation in der Citalopram-Gruppe statistisch signifikant niedriger. Ob die Differenz zur Placebo-Gruppe von 0,9 Punkten auch klinisch bedeutsam ist, wird im Artikel nicht diskutiert.

Ferner wurden die Veränderungen der Agitation bei einer Demenz und das Maß der klinischen Bedeutung dieser Veränderungen mit der mADCS-CGIC (modified Alzheimer Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change) gemessen, welche die Agitation in einem Bereich von 1–7 bewertet (1 = deutliche Verbesserung; 7 = Verschlechterung vom Ausgangswert).

Tabelle 1: Citalopram for Agitation in Alzheimer Disease (CitAD) (modif. nach 3)

186 Patienten (78 ± 8 Jahre, 46 % Frauen) mit Demenz (MMSE-Score: 5 bis 28) im Mittel seit 5 Jahren und klinisch signifikanter Unruhe (NPI-Score: $37,3 \pm 17,5$). Komedikation: Cholinesterasehemmer 69 %, Memantin 42 %. Randomisation: Citalopram (10 mg tgl. → 30 mg tgl. entsprechend Wirkung und Verträglichkeit) versus Placebo (doppelblind). Behandlungsdauer: 9 Wochen.

	Citalopram (n = 94)	Placebo (n = 92)	p
Primäre Zielparameter	n = 86	n = 81	
NBRS-A			
Punktwert bei Studienbeginn	7,4 ± 3,3	7,8 ± 3,0	
nach 9 Wochen	4,33 ± 0,31	5,26 ± 0,31	0,04
mADCS-CGIC			
nach 9 Wochen			0,007
deutliche Verbesserung, Anzahl der Pat. (%)	12 (14 %)	2 (3 %)	
mäßige Verbesserung, Anzahl der Pat. (%)	22 (26 %)	19 (23 %)	
Sekundärer Sicherheitsparameter	n = 85	n = 79	
MMSE			
Baseline	17,0 ± 6,2	14,4 ± 6,9	
nach 9 Wochen	16,83 ± 0,32	15,33 ± 0,33	0,03

MMSE: Mini Mental State Examination (Scores 0 bis 30, höhere Scores sind günstiger); NPI: Neuropsychiatric Inventory (Scores 0 bis 144, höhere Scores zeigen mehr schwere Symptome); NBRS-A: Neurobehavioral Rating Scale-Agitation subscale (Scores 0 bis 18, höhere Scores zeigen mehr schwere Symptome); mADCS-CGIC: modified Alzheimer Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change in agitation (Scores 1 (deutliche Verbesserung) bis 7 (Verschlechterung)).

Porsteinsson und seine Mitarbeiter zeigten, dass es bei 40 % der Teilnehmer, die Citalopram erhielten, zu einer deutlichen Besserung der Agitiertheit in den mADCS-CGIC-Werten kam, während dies nur bei 26 % der mit Placebo behandelten Patienten der Fall war ($p = 0,007$).

In der sekundären Outcome-Messung zeigte sich im MMST eine statistisch signifikante kognitive Verschlechterung bei den Probanden, die Citalopram einnahmen, so dass nach den neun Wochen ein Unterschied zur Placebo-Gruppe von 1,05 Punkten vorlag ($p = 0,03$). In der Citalopram-Gruppe kam es häufiger zu Appetitlosigkeit, Durchfall, Fieber, Stürzen und Infektionen der oberen Atemwege sowie zu einer Zunahme von Gangunsicherheiten. Beide Untersuchungsgruppen unterschieden sich nicht in der Notfallgabe von Lorazepam ($p = 0,48$).

Nachdem die US-Arzneibehörde FDA am 22. August 2011 vor einer dosisabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls unter Citalopram-Gabe gewarnt hatte, wurden EKG-Überwachungen eingeführt. Insgesamt 48 Patienten (24 Citalopram-Fälle und 24 Placebo-Fälle) erhielten ein EKG-Monitoring. Teilnehmer in der Citalopram-Gruppe zeigten einen signifikant höheren Anstieg des QTc-Intervalls im Vergleich zur Placebo-Gruppe, teilweise von mehr als 30 ms, was die Autoren veranlasst, Bedenken in Bezug auf die Gabe von Citalopram in einer Dosis von 30 mg/Tag zu äußern.

Die Studienautoren merken folgende Begrenzungen ihrer Aussagen an: Die Probanden wurden in Studienzentren der USA und Kanada untersucht, so dass sich die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf andere Situationen übertragen lassen. Sie weisen auf die kurze Dauer der Behandlung hin sowie darauf, dass die Wirkung von Citalopram auf andere Demenzformen als der Alzheimer-Demenz sowie bei sehr leichten und sehr schweren Formen der Agitation oder in stationären Situationen nicht untersucht wurde, dass Baseline-Unterschiede im MMST nicht untersucht wurden, dass die Kognition nicht einer umfassenderen diagnostischen Beurteilung unterzogen wurde und dass die Datenerhebung von Patienten fehlt, die nicht an der Studie teilnehmen wollten oder die im Screening als nicht geeignet identifiziert wurden.

Kommentar

Insgesamt konnte die vorliegende Studie signifikante Verbesserungen in Bezug auf die Agitation bei Alzheimer-Patienten nachweisen. An der klinischen Relevanz darf bei den bescheidenen Zahlen gezweifelt werden. So profitierten nur 40 % der Patienten der Citalopram-Gruppe, und auch die Placebo-Gruppe erzielte mit 26 % einen relevanten Anteil an Verbesserungen in den mADCS-CGIC-Werten. Unklar bleibt, warum die Autoren sich für so viele unterschiedliche Messinstrumente zur Untersuchung der Agitation entschieden haben. Das neuropsychiatrische Inventar wurde zum Einschluss der Probanden, jedoch nicht zur Ergebnismessung herangezogen.

Für die Patienten der vorliegenden Untersuchung ergaben sich nachteilige Effekte in Bezug auf die Erhöhung des QTc-Intervalls und ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Anzahl der Probanden reichte in der vorliegenden Studie nicht, um zu prüfen, ob eventuell eine Zieldosis von 20 mg/Tag sich positiv auf die Agitation auswirkt und keine nachteiligen Effekte auf die QTc-Intervalle und die kognitive Leistungsfähigkeit mit sich bringt. Kritisch zu betrachten ist ebenso, dass Personen mit der riesigen Spanne zwischen 5 und 28 Punkten im MMST in die Untersuchung eingeschlossen wurden. In der Interpretation des MMST gelten Personen mit einem Punktwert zwischen 30 und 27 nicht als an Demenz erkrankt. Die Aussagekraft des MMST ist entsprechend der Literatur bezüglich

der Sensitivität und der Spezifität beschränkt, insbesondere bei leichteren Demenzausprägungen. Zudem weisen die Autoren darauf hin, dass der Unterschied im MMST zwischen der Citalopram-Gruppe und der Placebo-Gruppe von 1,05 unterhalb der gemäß Studienlage klinisch relevanten Schwelle von 1,4 liegt. Anzumerken sei hier auch, dass Demenzerkrankte im Tagesverlauf häufig fluktuierende Leistungen zeigen. Jedoch hat der Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Demenzerkrankten oberste Priorität und sollte nicht durch Medikamente nachteilig beeinflusst werden. Die Lorazepam-Gabe verringerte sich mit Hilfe der Citalopram-Gabe nicht. In beiden Untersuchungsgruppen wurde Lorazepam zur Verringerung signifikanter Agitation und von Schlafstörungen eingesetzt.

Fazit

In der CitAD-Studie besserten sich Agitation und Unruhe von Patienten mit Alzheimer-Demenz unter Citalopram statistisch signifikant stärker als unter Placebo. Ob dies auch klinisch relevant ist, muss offen bleiben. Allerdings profitierte auch in der Citalopram-Gruppe nur weniger als die Hälfte der Patienten (40 %; Placebo-Gruppe: 26 %), und die Verbesserung wurde mit signifikant größeren Nebenwirkungen und Risiken erkauft: stärkere Abnahme der kognitiven Leistungen, häufigere Appetitlosigkeit, Durchfall, Fieber, Stürze, Infektionen der oberen Atem-

wege, Gangunsicherheiten und stärkerer Anstieg des QTc-Intervalls. Zur Behandlung von Agitation und Unruhe bei Patienten mit Alzheimer-Demenz kann Citalopram daher nicht empfohlen werden. Die Behandlung ist ohnehin nicht vorrangig eine medikamentöse, sondern zielt auf eine Kommunikation mit dem Kranken, pflegerische Maßnahmen und Umgebungsfaktoren (1;2). Welche Schwierigkeiten dem entgegenstehen und wie laut der Ruf nach einer medikamentösen Beeinflussung sein kann, setzen wir als bekannt voraus.

Literatur

- 1 Gertz HJ, Stoppe G, Müller-Oerlinghausen B et al.: Antipsychotika zur Behandlung neuropsychiatrischer Störungen bei Demenz. *Nervenarzt* 2013; 84: 370-373.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S3-Leitlinie "Demenzen": http://www.dgn.org/images/stories/dgn/pdf/s3_leitlinie_demenzen.pdf. Langversion: 23. November 2009. Zuletzt geprüft: 30. September 2014.
- 3 Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG et al.: Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 682-691.

Interessenkonflikte

T. Bschor hat in den letzten fünf Jahren Vertragshonorare der Firmen Lilly, BMS, Servier, AstraZeneca und Lundbeck sowie eine Kongressreiseunterstützung der Firmen AstraZeneca und Lundbeck angenommen.

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin M. Schucany verneint.

Melanie Schucany, Psychologin (M.Sc.), Berlin

Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
 psychiatrie@schlosspark-klinik.de

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Metoclopramid in der Schwangerschaft – kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen und Spontanaborte

Schaefer, C.

Zahlreiche Studien haben sich mit der Verträglichkeit von Antiemetika in der Schwangerschaft beschäftigt. Ernsthaftige Verdachtsmomente bezüglich Fehlbildungs- und Abortrisiko haben sich bisher für keines der eingehender untersuchten Antiemetika ergeben. Angesichts der relativ weiten Verbreitung von Metoclopramid als Reserve-Antiemetikum in vielen Ländern ist der Umfang an Studien zur Sicherheit in der Schwangerschaft zu diesem Wirkstoff jedoch begrenzt. Daher ist die kürzlich veröffentlichte Studie aus Dänemark (1) interessant, die Metoclopramid auf der Basis verschiedener nationaler Registerdatenbanken, wie dem Medizinischen Geburtsregister und der Nationalen Patientendatenbank untersucht. Zur Analyse der Fehlbildungen wurden alle Einlingsschwangerschaften mit Lebendgeburt herangezogen, für das Spontanabortrisiko alle Schwangerschaften, die mindestens sechs Wochen erreicht hatten. Als Vergleichsgruppe zählten alle Schwangeren ohne Metoclopramid-Exposition, der Studienzeitraum war 1997–2011. Es fanden sich 721 grobstrukturelle (major) Fehlbildungen unter den 28.486 Schwangeren, die Metoclopramid im 1. Trimenon eingenommen hatten; in der Kontrollgruppe waren es 3.024 Fehlbildungen auf 113.698 Schwangere. Daraus ergibt sich eine unauffällige Odds Ratio von 0,93 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,86–1,02). Bei den Spontanaborten wurde eine Hazard Ratio von 0,35 (95 % CI 0,33–0,38) errechnet. Zusätzlich zur Gesamtrate großer Fehlbildungen wurden 20 Fehlbildungsklassen im Detail betrachtet. Für keine dieser Klassen fand sich für Metoclopramid ein erhöhtes Risiko. Für 17 von 20 Fehlbildungsklassen konnte man aufgrund der Studiengröße ein höheres Risiko als 2 ausschließen.

Das Studienergebnis beruhigt also: kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko und sogar ein signifikant geringeres Risiko für Spontanaborte. Letzteres ist allerdings kein protektiver Effekt des Metoclopramid sondern ein bekanntes Phänomen, das auf die zugrundeliegende Symptomatik als Indikator einer stabilen Schwangerschaft hinweist – unabhängig von der Art der antiemetischen Therapie. Das Ergebnis dieser Arbeit erscheint plausibel und entspricht den Ergebnissen anderer Autoren. Dennoch sollten die zahlreichen Schwangerschaftsverlaufsstudien auf der Basis (skandinavischer) Registerdaten nicht unkritisch betrachtet werden. Aufgrund ihrer auf nationalen Erhebungen beruhenden hohen Fallzahlen und der Veröffentlichung in Fachzeitschriften mit hohem Impactfaktor beeindruckt sie zweifelsohne. Zu den entscheidenden Schwächen dieser Studien zählt die Ungewissheit, wann genau, wenn überhaupt, das Studienmedikament eingenommen wurde. Diese Ungewissheit wird in der vorliegenden Untersuchung gemindert, aber nicht beseitigt durch gesonderte Prüfung der Schwangerschaftsergebnisse nach Einlösung von zwei oder mehr Metoclopramid-Rezepten als Indikator für Therapietreue.

Die Vergleichsgruppe schließt in der vorliegenden Arbeit alle übrigen Schwangerschaften ein, also auch jene mit möglicherweise teratogenen oder fetotoxischen Medikamenten. Dies könnte zu einer „Abschwächung“ tatsächlicher Effekte des Studienmedikaments führen. Die Spontanabortrate basiert bei der Metoclopramid-Studie auf Schwangerschaften, die mindestens sechs Wochen erreicht hatten und bildet daher nur einen Teil der diesem Risiko unterworfenen Kohorte ab. In den meisten Schwangerschaftsverlaufsstudien wird der bei Beobachtungsstudien typische verspätete und uneinheitliche Studieneintritt bei der Bestimmung der Abortrate nicht berücksichtigt. Ferner werden die sogenannten konkurrierenden Risiken, in diesem Fall der induzierte Schwangerschaftsabbruch, nicht einbezogen. Diese und andere methodische Schwächen werden durch große Kohorten mit beeindruckender statistischer „Power“ nicht kompensiert.

Fazit

Metoclopramid erhöht nach heutigem Wissen weder die Fehlbildungsrate noch das Spontanabortrisiko. Es kann daher bei unzureichender Wirkung von Erstlinien-Antiemetika wie z. B. Antihistaminika, Vitamin B6, Ingwerpräparaten etc. in der Schwangerschaft eingesetzt

werden. Das sehr bewährte und gut verträgliche Antihistaminikum Meclozin als Mittel der Wahl bei Übelkeit in der Schwangerschaft wurde 2007 aufgrund betriebswirtschaftlicher Erwägungen vom Markt genommen und kann nur noch aus dem Ausland bezogen werden.

Literatur

- 1 Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D et al.: Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. JAMA 2013; 310: 1601-1611.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

PD Dr. med. Christof Schaefer, Berlin
christof.schaefer@charite.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.

Olysio® (Simeprevir)

Zugelassene Indikation

Erwachsene Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC).

Bewertung

Simeprevir (SIM) führt in Kombination mit pegyliertem Interferon (Peg-IFN) und Ribavirin (RBV) bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten mit Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion durch den HCV-Genotyp 1 häufiger zu dauerhafter Virusfreiheit (Sustained Virological Response, SVR) als die Therapie mit pegyliertem Interferon (Peg-IFN) und RBV. Bei Genotyp-1a-Infektion sollte ein Q80K-Polymorphismus ausgeschlossen werden, da dieser primäre Resistenz gegen SIM bedingt. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-, -5- oder -6-Infektion wurde die Wirksamkeit von SIM nicht untersucht. Für den HCV-Genotyp 4 steht die endgültige Analyse der Daten noch aus. SIM hat keine antivirale Wirksamkeit gegen den HCV-Genotyp 3. Hinweise auf die Wirksamkeit interferonfreier Therapieschemata mit SIM gibt es bislang nur aus Phase-II-Studien. Langzeitdaten zur Sicherheit von SIM fehlen bisher.

Verschiedene neue Wirkstoffe zur Therapie der HCV-Infektion befinden sich in der klinischen Entwicklung und werden kurzfristig eine orale, interferonfreie Kombinationstherapie ermöglichen. Neben der weiteren Verbesserung der SVR-Rate ist es Ziel, auf die Gabe des schlechter verträglichen IFN zu verzichten.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Olysio® (Simeprevir)“ auf der Website der AkdÄ:

<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201410-Olysio.pdf>.

Entyvio® (Vedolizumab)

Zugelassene Indikation

Colitis ulcerosa bzw. Morbus Crohn

Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Erkrankung, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Bewertung

Vedolizumab ist ein darmselektiver Integrin-Antagonist für die Behandlung der Colitits ulcerosa und des Morbus Crohn nach Versagen bzw. bei Unverträglichkeit bisher verfügbarer Arzneimittel. Vedolizumab führt bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn zu einer signifikant höheren klinischen Ansprechrate als Placebo. Direkte Vergleiche zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen fehlen. Die klinischen Remissionsraten sind aber gering. Zu beachten sind die schwerwiegenden Nebenwirkungen (bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen) und die hohen Kosten.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Entyvio® (Vedolizumab)“ auf der Website der AkdÄ: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf>.

Zitate

Probiotika zur Vorbeugung von Antibiotika- bzw. Clostridien-assoziierten Diarrhoen – Nachweis der Wirkung fehlt

Die Idee, eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) oder eine Clostridium-difficile-Diarrhoe (CDD) durch die Gabe von geeigneten Bakterienkulturen gleichsam schon im Entstehen zu verhindern, ist verlockend. Wir hatten zweimal in AVP hierzu berichtet (1;2). In beiden Mitteilungen konnten wir nicht zu einem klaren Urteil kommen, jedenfalls aber stellten wir uns nicht strikt gegen solche Versuche, da sie zumindest nicht schaden können und somit ein wichtiges Postulat des Hippokrates „primum nil nocere“ (auf keinen Fall schaden) erfüllen.

Im Lancet erschien nun eine aufwändige Arbeit (3), die keine Illusion mehr lässt: Ein Nutzen ist nicht nachweisbar, zumindest nicht in der in dieser Untersuchung verwandten Konstellation. Untersucht wurden 17.420 Patienten, die Antibiotika erhalten hatten. Sie wurden randomisiert einer Gruppe zugeteilt, die eine Kapsel mit Bakterien erhielt (1470 Patienten) und einer Placebo-Gruppe von 1471 Patienten. Die Differenz zur Gesamtzahl ergibt sich, da nur ein Teil der Patienten auswertbar war. Die Verum-Kapseln enthielten 6×10^{10} lyophilisierte lebende Bakterien. Es wurden zwei genau definierte Stämme von Lactobacillus acidophilus und zwei genau definierte Stämme von Bifidobacterium bifidum verwandt. Die Randomisierung ergab bezüglich Alter, Geschlecht, Zweiterkrankungen (z. B. Diabetes, COPD) keine Differenz. Auch bei den verwandten Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Chinolone, Makrolide u. a.) ergab sich kein Unterschied.

Eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe war insgesamt mit rund 10 % nicht sehr häufig. Sie trat in der Verum-Gruppe 159-mal, in der Placebo-Gruppe 153-mal auf. Eine Clostridium-difficile-Diarrhoe trat bei Verum 12-mal, bei Placebo 17-mal auf, war also bei Verum nicht eindeutig seltener. Selbst wenn man andere Symptome wie Tenesmen, Bauchschmerzen und Flatulenz einbezieht, ergeben sich keine Differenzen.

Die Autoren empfehlen, weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet nur dann vorzunehmen, wenn sich aus anderen Untersuchungen die Vermutung ergibt, dass andere Bakterienstämme in dieser Indikation wirksamer sein könnten als die hier verwandten.

Höffler, D.

Fazit

In einer aufwändigen Studie erhielten mit Beginn der Antibiotikatherapie 1471 Patienten eine Kapsel Placebo und 1470 Patienten eine Kapsel mit je zwei genau definierten lyophilisierten Stämmen von Lactobacillus acidophilus und Bifidobacterium bifidum in hoher Zahl (6×10^{10} Keime)

Bei gleicher Verteilung in Bezug auf die Ausgangssituation (Antibiotikum, zusätzliche Erkrankungen u. a.) konnten zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede im Auftreten einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe oder einer Clostridium-difficile-Diarrhoe festgestellt werden.

Literatur

- 1 Höffler U: Probiotika – Werbung und Wirkung. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2008; 35: 23-24.
- 2 Adam D: Probiotika, sind sie doch nützlich? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2013; 40: 15-16.
- 3 Allen SJ, Wareham K, Wang D et al.: Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2013; 382: 1249-1257.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Was uns sonst noch auffiel

Was bringen elastische Strümpfe zur Vorbeugung des postthrombotischen Syndroms?

Höffler, D.

Nach einer Tiefvenenthrombose elastische Unterschenkelstrümpfe zu verordnen, ist allgemeine Übung. Das Wirkprinzip ist einleuchtend: Durch den höheren Druck im Bein und seinen Venen wird der Rückfluss des venösen Blutes verbessert. Nun stehen diesem einfachen Therapieprinzip einige Nachteile entgegen: Diese Strümpfe anzuziehen, ist umständlich. Oft können alte Menschen dies nicht allein und benötigen Angehörige oder eine Pflegekraft zur Hilfe. Die Strümpfe kosten ca. 80 Euro und müssen zweimal im Jahr erneuert werden. Sie können drücken und jucken. Es erscheint daher gerechtfertigt, nachzufragen, ob eine solche Maßnahme sinnvoll ist. Dass lange Kompressionsstrümpfe bei Schlaganfallspatienten ohne Nutzen sind, hatten wir berichtet (1).

In einer Untersuchung gingen kanadische Autoren (2) wie folgt vor: Sie untersuchten 803 Patienten, die eine Tiefvenenthrombose erlitten hatten. Diese konnte mit oder ohne klinisch auffällige Lungenembolie erfolgt sein. Nach einer Randomisierung wurden 409 Patienten der Verum-Gruppe, 394 der Placebo-Gruppe zugeordnet. Ausgeschlossen wurden mehr als 3000 Patienten, zum Beispiel wegen einer Claudicatio intermittens, einer Lebenserwartung von unter einem halben Jahr u. a. Beide Patientengruppen erhielten Strümpfe angemessen, die bis zum Knie reichten. Die Verum-Patienten erhielten Strümpfe, die 30–40 mmHg Druck ausübten, die Placebo-Patienten solche mit einem Druck von ca. 5 mmHg. Die Strümpfe sahen gleich aus.

Bei der Randomisierung konnten vergleichbare Patientengruppen zusammengestellt werden, gleichgültig, nach welchen Kriterien man fragte (Alter, Geschlecht, ein oder beide Beine, Behandlung mit Warfarin u. a.). Die Patienten wurden nach 1, 6, 12, 18 und 24 Monaten angesehen. Die Kontrolle erfolgte durch Ärzte oder speziell geschulte Krankenschwestern. Die Patienten wurden angewiesen, ohne ihre Kompressionsstrümpfe zu erscheinen, so dass den kontrollierenden Personen nicht bekannt war, ob sie zur Gruppe der Verum- oder der Placebo-Patienten gehörten.

Als erstes Ergebnis (primary outcome) wurden Ereignisse nach den Ginsberg-Kriterien beurteilt. Dieser Kriterienkatalog umfasst u. a. die Feststellung eines erneuten postthrombotischen Syndroms, Schmerzen, Schwellung, die mehr als einen Monat anhielt u. a. Als zweiter Endpunkt (secondary outcome) wurde nach dem Villalta-Score geurteilt. Dieser umfasst eine Scala von 1–5 (1 = nicht vorhanden, 5 = sehr schwer). Beurteilt wurden Schmerz, Krämpfe, Gefühl der Schwere, Kribbeln, Stechen, Jucken. Neben diesen subjektiven Angaben wurden auch objektive Dinge beurteilt wie prätibiale Ödeme, Haut-Indurationen, Hyperpigmentation, Rötung u. a. Das Ergebnis kann leicht zusammengefasst werden: Es ergaben sich zwischen beiden Gruppen keinerlei Differenzen (sowohl nach Ginsberg- als auch nach Villalta-Kriterien). In Untergruppenanalysen, zum Beispiel nach BMI oder Alter, wurden ebenfalls keine Unterschiede deutlich.

Die Autoren hatten vor dem Beginn der sehr aufwändigen und ja auch Jahre in Anspruch nehmenden Arbeit die Literatur durchgesehen und zwei Arbeiten gefunden, die einen Vorteil der Kompressionsstrümpfe berichteten. Von diesen war aber keine verblindet, und es lagen auch nur kleinere Fallzahlen vor.

Wie üblich im Lancet, wird auch ein Kommentar veröffentlicht (3). Dieser beginnt mit der Feststellung, dass, folge man der vorliegenden Arbeit, der Arzt mit leeren Händen dastehe (Was so ganz nicht stimmt: Die Antikoagulation wurde bei allen Patienten durchgeführt.). Der Kommentator räumt zwar ein, dass es sich um die erste und einzige randomisierte placebokontrollierte Studie handelt. Andere Studien mit kleineren Zahlen, zwar auch randomisiert, aber nicht verblindet, seien zu positiven Ergebnissen gekommen. Er verweist auf volumetrische und rheologische Studien, die ebenfalls positiv ausfielen. Die Strümpfe könnten sogar die Ejektionsfraktion verbessern. Bei der Erklärung der Differenz (vorliegende Arbeit – bisheriges Wissen) ist der Kommentator einigermaßen ratlos. Immerhin weist er noch auf die möglicherweise besonders schlechte Therapietreue der Patienten der vorliegenden Studie hin. Eine andere Studie (NCT 01429714) laufe und könne vielleicht mehr Klarheit schaffen.

Fazit

In einer sehr sorgfältigen doppelblinden, randomisierten Studie über zwei Jahre konnte ein Nutzen von Kompressionsstrümpfen zur Vorbeugung eines postthrombotischen Syndroms nicht nachgewiesen werden. In einer von uns referierten Studie war bereits gezeigt worden, dass Kompressionsstrümpfe bei Schlaganfallpatienten

Thrombosen nicht verhindern. Ältere, kleinere nicht verblindete Studien hatten positive Ergebnisse gezeigt. Ist der Patient durch die Kompressionsstrümpfe stark belästigt oder müssen Hilfspersonen eingeschaltet werden, scheint man nach dem jetzt vorliegenden Kenntnisstand nichts falsch zu machen, wenn man sie weglässt.

Literatur

- 1 Höffler D: Lange Kompressionsstrümpfe bei Schlaganfall-Patienten nicht sinnvoll. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 19.
- 2 Kahn SR, Shapiro S, Wells PS et al.: Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 880-888.
- 3 ten Cate-Hoek AJ: Elastic compression stockings – is there any benefit? *Lancet* 2014; 383: 851-853.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

In eigener Sache

Leserbrief zum Artikel Borreliose in AVP 1/2014, Seite 4

Es erreichte uns folgender ergänzender Leserbrief, der die **Bedeutung und Aussage des „Reiber-Schemas“ verdeutlicht.**

Das Reiber-Schema erlaubt eine Differenzierung zwischen normalem Liquor, alleiniger Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (erhöhter Albumin-Quotient), alleiniger lokaler Immunglobulinsynthese und der Kombination der letzten beiden Konstellationen (Abbildung 1).

Prange, H.

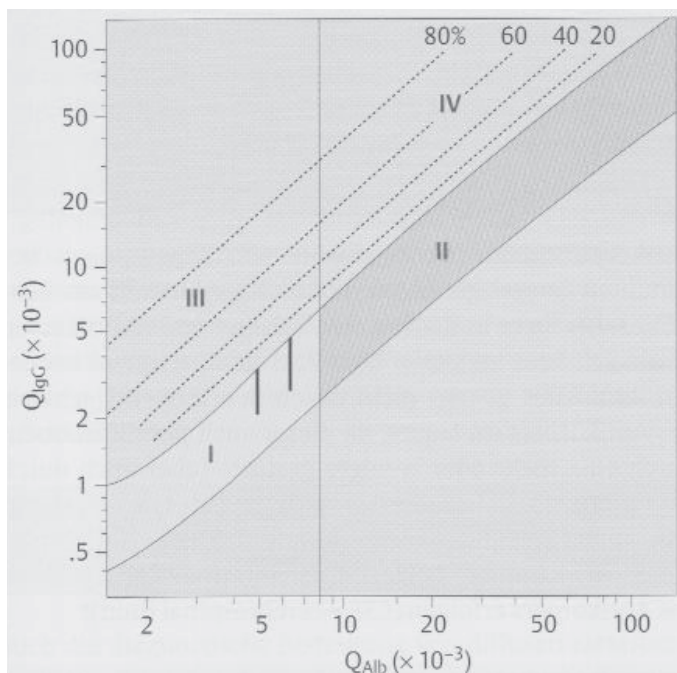


Abbildung 1: Quotientendiagramm nach Reiber

Die Liquor-Serum-Quotienten von IgG (Q_{IgG}) und Albumin (Q_{Alb}) werden gegeneinander aufgetragen. Die entstehenden Punkte liegen in einem von vier Feldern, denen jeweils eine spezifische diagnostische Bedeutung zukommt: I = normal, II = Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung, III = lokale Immunglobulinsynthese, IV = Schrankenfunktionsstörung plus lokale Immunglobulinsynthese. Die lokale IgA- und IgM-Synthese im ZNS kann nach dem identischen Prinzip ermittelt werden.

Der Antikörper-Index zum Nachweis einer lokalen Antikörpersynthese im ZNS bei sub- bzw. postakuten oder chronischen ZNS-Infektionen unterscheidet sich davon grundlegend: Die Bezugsgröße ist nicht das Albumin (!) sondern das „unspezifische“ Gesamt-IgG. Im Antikörper-Index (AI) wird das erregerspezifische IgG auf das Gesamt-IgG (oder IgM) im jeweiligen Kompartiment bezogen und als Index angegeben.

$$AI = \frac{(\text{spezifische AK im Liquor}) \times (\text{Serum-IgG})}{(\text{Liquor-IgG}) \times (\text{spezifische Antikörper im Serum})}$$

Aus Gründen der Logik ist im Normalfall der Wert des Indexes = 1 (= keine spezifische Antikörpersynthese im ZNS). Felgenhauer und Reiber haben an zahlreichen Proben von verschiedenen entzündlichen ZNS-Erkrankungen bei nephelometrischer Bestimmung den Cut-Off berechnet (normal < 1,5). Prange und Müller hatten zuvor das gleiche Prinzip mit Titervergleich bei Syphilis-Patienten mit und ohne ZNS-Befall evaluiert. Da beim Titervergleich eine höhere Schwankungsbreite besteht, ließ sich ein Cut-Off von 3,0 ermitteln.

Die Verwendung der Albuminwerte in Liquor und Serum für den AI birgt die Gefahr fehlerhafter Ergebnisse insbesondere bei ausgeprägter Schrankenfunktionsstörung und Blutkontamination der Liquorprobe.

Der typische Liquorbefund bei Neuroborreliose (Meningoradikulitis Bannwarth) zeigt eine intrathekale IgG-Synthese zumeist plus Schrankenfunktionsstörung an, entsprechend Feld IV im Reiberschema für IgG. Die intrathekale IgM-Synthese ist in der Regel ausgeprägter (Feld IV im Reiberschema für IgM). Beweisend für den Borrelienbefall des ZNS ist aber nur der AI für IgG, beispielsweise 6,4 und/oder für IgM, in unserem Beispiel 7,2.

Literatur

- 1 Felgenhauer K, Reiber H: The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. Clin Investig 1992; 70: 28-37.
- 2 Prange HW, Moskophidis M, Schipper HI, Muller F: Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to Treponema pallidum in untreated and treated human neurosyphilis. J Neurol 1983; 230: 241-252.
- 3 Prange HW, Ritter G: Die spezifische Antikörperaktivität als Marker für erreggestimulierte lokale Immunantwort im Zentralnervensystem. Nervenarzt 1986; 57: 14-18.
- 4 Reiber H, Peter JB: Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. J Neurol Sci 2001; 184: 101-122.
- 5 Reiber H, Ressel CB, Spreer A: Diagnosis of neuroborreliosis - improved knowledge base for qualified antibody analysis and cerebrospinal fluid data pattern related interpretation. Neurol Psychiat Brain Res 2013; 19: 159-169.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Ein Urgestein der Arzneimittelkommission wird Ehrenmitglied

Herr Professor Höffler übernahm die Chefredaktion der Zeitschrift „Arzneiverordnungen in der Praxis“ von Herrn Dr. Ippen im Jahre 1997 und gab diese Ende 2014 aus Altersgründen ab.

1934 in Tilsit geboren, studierte er nach dem Abitur in Bielefeld an den Universitäten von Marburg, Hamburg, Innsbruck und Göttingen. Nach seiner Assistenzarztzeit in Göttingen und Berlin wurde er später Oberarzt an der Uniklinik in Mainz. Dort baute er die nephrologische Abteilung auf.



Foto: N. Bürger

1970 habilitierte er sich mit dem Thema „Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz“. Er wurde 1973 in Darmstadt Chefarzt und baute dort die Medizinische Klinik III (Nephrologie) auf.

Die gute klinische Versorgung seiner Patienten war dabei stets seine oberste Prämisse. Dies gab er auch als Maxime an die Studenten im Praktischen Jahr weiter, deren Ausbildung er persönlich übernahm. Bis zu seinem Ruhestand leistete er selbst Bereitschaftsdienste an vorderster Front. Stets suchte er den Kontakt zur Praxis, zu den Patienten. Großes Engagement für die Patienten, auch für ihre Sorgen und Nöte, Pünktlichkeit und Zuverlässigkeit wurden von ihm vorgelebt.

Schon Anfang der 80er Jahre wurden von ihm „ethische Fallbesprechungen“ im Stationsteam eingeführt. Dabei fand er noch Zeit für zahlreiche Bücher und Publikationen, aktive Mitarbeit in der Fortbildung junger Ärzte in der Landesärztekammer Hessen und Mitarbeit in der Gutachter- und Schlichtungsstelle. In seiner knapp bemessenen Freizeit war er ein leidenschaftlicher Reiter, Bergsteiger und Wanderer. Zahlreiche 3000er der Alpen hat er erfolgreich bestiegen.

Seit 1980 ist er Mitglied der AkdÄ, von 1994–2006 deren stellvertretender Vorsitzender. Als langjähriger Vorsitzender des UAW-Ausschusses pflegte er einen effizienten und straffen Sitzungsstil: Die angesetzten Zeiten wurden fast nie überschritten.

Über 17 Jahre lang prägte er die Zeitschrift „Arzneiverordnungen in der Praxis“ mit seinem persönlichen Stil: Die Artikel sollten praktisch orientiert und auch für den Nichteingeweihten leicht zu verstehen sein. Manuskripte zu einer Vielzahl von arzneitherapeutischen und sicherheitsrelevanten Themen wurden von ihm angefordert und redigiert. Dabei fühlte er sich für jeden Arbeitsschritt persönlich verantwortlich. Blieben die angeforderten Artikel aus, schrieb er sie teilweise selbst. War der zuständige Mitarbeiter

erkrankt, tütete er die Belegexemplare für die Autoren ein und brachte sie zur Post. Ein besonderes Anliegen war ihm, dass sowohl Haus-, junge Assistenz- sowie auch spezialisierte Fachärzte aus AVP leicht verständliche Informationen ziehen konnten. Die letzte Ausgabe unter seiner Leitung ist dafür ein gutes Beispiel: Es wurden so unterschiedliche Themen wie Akne vulgaris, Juckreiz, Schwindel und Hypertonie behandelt. Auch die Manuskripte der ersten Ausgabe 2015 wurden noch von ihm selbst redigiert. 2004 erhielt er für seine Verdienste um ärztliche Fort- und Weiterbildung die Ernst-von-Bergmann-Plakette. 2014 wurde er im Rahmen der Mitgliederversammlung zum Ehrenmitglied der AkdÄ ernannt. Vorstand und Geschäftsstelle der AkdÄ sowie die Redaktion von AVP bedanken sich bei Herrn Prof. Höffler für sein unermüdliches Engagement und sein unbestechliches, stets der Sache verpflichtetes Urteilsvermögen. Er hat als einer der führenden Köpfe der Kommission mehr als 34 Jahre lang die Arbeit der AkdÄ aktiv und in unverwechselbarer Weise mitgestaltet. Wir wünschen ihm alles Gute, Gesundheit, Glück und Freude im Kreise seiner Familie mit seinen zahlreichen Enkeln.

Im Namen des Vorstands und der Geschäftsführung
der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
sowie der Redaktion von *Arzneiverordnung in der Praxis* (AVP).

Dr. med. Michael Zieschang



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. 40 ordentliche und etwa 130 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt.

Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit dieser Publikation.

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Dr. med. Michael Freitag
Dr. med. Ulrich Rosien
Dr. med. Michael Zieschang (V. i. S. d. P.)

Geschäftsstelle

PD Dr. med. Marios Paulides
Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker

Grafik & Layout, Satz, Schlussredaktion

Dipl.-Biol. Henry Pacht

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: avp@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017



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

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis fehlen sollte.

Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Alle Artikel, die in dieser Zeitschrift veröffentlicht werden, sind urheberrechtlich geschützt, alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Erlaubnis des Verlages ist es verboten, Teile der Zeitschrift in irgendeiner Form zu reproduzieren.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2015

