



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 42 – Ausgabe 2

April 2015

DAS AKTUELLE THEMA

Der psychiatrische Notfall 44

THERAPIE AKTUELL

Konjunktivitis – Ursachen und Behandlung 48

Pharmakoresistente Epilepsie 52

Gestationsdiabetes mellitus – Erkennung, Therapie, Nachsorge, Prävention 57

Schwangerschaftserbrechen 61

Die Trigeminusneuralgie – der Stand der Therapie heute 65

Helicobacter-pylori-Eradikation zur Vorbeugung des Magenkrebses? 69

Sturzgefahr und Medikamente 71

Aktinische Keratosen – Diagnostik und Therapie 73

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Weltweite Impfung gegen Rotavirus-Infektion – eine Bilanz von gesundheitlichem Nutzen und Invasionsrisiko 78

Kombination eines neuen Gruppe-5-Cephalosporins (Ceftarolin) mit einem neuen Betalaktamase-Inhibitor (Avibactam) 80

NEUE ARZNEIMITTEL

Betmiga® (Mirabegron) 84

Jardiance® (Empagliflozin) 85

IN EIGENER SACHE

Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln
Aufgaben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 86

Newsletter der AkdÄ 89

Das aktuelle Thema

Der psychiatrische Notfall

Psychiatrische Notfälle kommen in den verschiedenen medizinischen Disziplinen sehr häufig vor und stellen insbesondere für das psychiatrisch unerfahrene medizinische Personal eine große Herausforderung dar. Der folgende Artikel beschäftigt sich mit häufigen psychiatrischen Notfallsituationen und deren Beherrschung in Situationen, in denen eine adäquate psychiatrische Infrastruktur und Kompetenz nicht unmittelbar zur Verfügung stehen, wie zum Beispiel in Arztpraxen oder in Krankenhäusern ohne psychiatrische Abteilung.

Neu, P.

Delir

Das Delir ist ein Krankheitssyndrom, welches sich durch die Symptome Bewusstseinsstörung, Störung der Orientierung und anderer kognitiver Funktionen auszeichnet, die typischerweise plötzlich auftreten und im Laufe des Tages mitunter deutlich fluktuieren können. Die Ursachen eines Delirs sind mannigfaltig und können häufig nicht sicher ergründet werden. Zu den wichtigsten Ursachen zählen Entzug oder Intoxikation von verschiedensten Substanzen oder Medikamenten, Infektionskrankheiten, endokrine oder metabolische Entgleisungen, zerebrale Raumforderungen, Ischämien, Exsikkose, Hypoxien oder postoperative Zustände. Ein aufgetretenes Delir muss schnellstmöglich einer stationären Behandlung zugeführt werden. Diese besteht idealerweise in der Beseitigung der zum Delir führenden Ursache; wenn dies nicht möglich oder die Ursache nicht erkennbar ist, aus nichtmedikamentösen und medikamentösen Maßnahmen. Zu Ersteren zählen neben einer ausreichenden Flüssigkeitssubstitution Hilfen bei der Reorientierung und Förderung eines normalen Tag-Nacht-Rhythmus (sichtbares Aufstellen einer Uhr, regelmäßige Rückmeldung über die Tageszeit, Versuch des Einhaltens von normalen Schlafzeiten) und frühe körperliche und kognitive Rehabilitationsmaßnahmen (Mobilisierung, kognitives Training). Bezüglich der medikamentösen Therapieoptionen existieren nach wie vor keine zugelassenen Medikamente, die Therapieentscheidung orientiert sich daher an der aktuellen Expertenmeinung. Zwei Medikamentengruppen kommen für die Delirbehandlung infrage: Neuroleptika und Benzodiazepine. Letztere können nur bei einem Delir aufgrund eines Substanzentzuges empfohlen werden, nicht bei einer anderen Genese (1). Bei der neuroleptischen Therapie existieren zum Haloperidol die meisten positiven Studien und Fallberichte, so dass es als Therapie der Wahl angesehen werden muss, zumal es ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist, solange die Dosis nicht zu hoch angesetzt wird. Als Tagesdosis zu Beginn empfiehlt sich eine Gabe von 3 x 1 mg, die Gesamttagesdosis sollte 10 mg nicht überschreiten. Wenn möglich, ist eine orale Gabe zu bevorzugen; sollte eine intravenöse Gabe erfolgen müssen, verweist der Hersteller auf die Empfehlung zum Herz-Kreislauf-Monitoring, was aber gerade bei einem deliranten Patienten nur selten möglich sein wird. Neben dem Haloperidol gibt es noch positive Berichte von Olanzapin, Quetiapin und Risperidon, so dass auch diese als Therapieoption bei der Delirbehandlung gelten können.

Angst

Angst ist kein Syndrom oder eine Krankheitsentität, sondern ein Symptom, hinter dem sich viele verschiedene psychiatrische Erkrankungen verbergen können. Sehr häufig stellen sich Patienten in der Allgemeinarztpraxis oder der Rettungsstelle eines Allgemeinkrankenhauses vor, ohne dass die zugrunde liegende Erkrankung sofort offensichtlich ist. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind hier in Kürze dargestellt. Bei der *Depression* äußert sich die Angst vorwiegend in einer psychomotorischen Unruhe oder als hypochondrische Sorge, an einer schweren Krankheit zu leiden, geht aber typischerweise einher mit niedergedrückter Stimmung, Schlaflosigkeit und Antriebsstörungen. Bei einer *psychotischen Störung* kann sich die Angst hinter einem feindseligen und misstrauischem Auftreten verbergen, erst nach näherer Exploration ergeben sich Hinweise auf die ängstliche Gewissheit, verfolgt, mit dem Tode bedroht oder auf andere Art beeinträchtigt zu werden. In der Notsituation ist die Überprüfung der Glaubhaftigkeit der Angaben oft schwierig und diese sollten nicht pauschal als unwahr abgetan werden. Häufig ergeben sich jedoch Hinweise auf eine Erkrankung durch das Vorhandensein anderer Symptome wie das Beklagen von Stimmenhören oder dem Gefühl, dass die Gedanken des Patienten von außen gelesen werden könnten. Beim *Substanzabusus* kann die Angst Ausdruck einer beginnenden vegetativen Entzugssymptomatik sein oder aber die Intoxikationswirkung der Substanz selbst. Auslöser können Halluzinogene, Ampethaminderivate, Cannabinoide u. v. a. sein. Hinweise hierfür ergeben sich aus der Anamnese und einem Urinschnelltest der wichtigsten Substanzgruppen. Auch das bereits beschriebene *Delir* oder die *Demenz* können sich zunächst mit Angstsymptomen präsentieren. Diese sind vorwiegend Ausdruck des Erlebens einer bedrohlichen Fremdheit der Umgebung, ausgelöst durch die kognitiven Störungen dieser Erkrankungen. Hier können die Untersuchung und, wenn erhältlich, eine Fremdanamnese gute Hinweise auf den Ursprung der Symptomatik liefern. Schließlich ist die große Gruppe der *Angsterkrankungen* natürlich Grund für Angstsymptome. Eine Exploration lässt im Falle der spezifischen Phobien (wie z. B. Agoraphobie) Hinweise auf einen Auslöser zu. Im Falle einer Panikstörung lassen sich typischerweise keine Auslöser eruieren, sondern die Angst tritt anfallsartig ohne erkennbaren Grund auf und wird vom Patienten daher als sehr bedrohlich erlebt. Nicht selten sind Angsterkrankungen auch komorbide Störungen neben internistischen Erkrankungen wie z. B. COPD oder Herzinsuffizienz, die es manchmal schwer machen, sie einer eigenen Angsterkrankung zuzuordnen, weil sie als akute Verschlechterung der internistischen Erkrankung gewertet werden.

Als therapeutische Intervention sollte eine medikamentöse Behandlung sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Für den Fall einer Entscheidung für eine Notfallmedikation ist Lorazepam das Mittel der Wahl. Als Dosis ist 1 mg zu empfehlen, bei Menschen über 65 Jahren 0,5 mg. Selbst wenn man sich über die Ursache der Angst nicht genau im Klaren ist, so schadet man dem Patienten dadurch nicht, außer bei einer schweren Alkoholintoxikation, die sich aber leicht diagnostizieren lässt. In jedem Fall muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass die Medikation wegen der Abhängigkeitsgefahr nicht als Dauertherapie zu verstehen und eine rasche fachärztliche Diagnostik anzustreben ist.

Suizidalität

Die Einschätzung einer Suizidgefahr gehört zu den schwierigsten und gleichzeitig wichtigsten ärztlichen Entscheidungen überhaupt. Das Akutmanagement der Suizidalität gliedert sich in drei Bereiche: 1. Fragen zur Evaluation der Suizidalität, 2. Anamnese, 3. Intervention.

1. Suizidgedanken sollten offen erfragt werden; die Befürchtung, durch die Frage solche erst zu induzieren, ist unzutreffend. Es sollte ferner erfragt werden, ob der Patient einen Grund angeben kann, warum er Lebensüberdrußgedanken hat (manchmal kann er dies gar nicht). Außerdem sollte erfragt werden, wie konkret sich der Patient ein Suizidszenario bereits ausgemalt hat, dies wäre ein Hinweis auf eine erhöhte Suizidgefahr. Schließlich ist es hilfreich zu erfahren, ob und mit welcher Erkrankung der Patient bereits in psychiatrischer Behandlung ist.
2. Um die Suizidalität abschätzen zu können, bedarf es außerdem einiger anamnestischer Informationen. Gab es in der Vorgeschichte bereits einen Suizidversuch? Wie ernsthaft war dieser (Planung so, dass Patient nicht damit rechnen konnte, rechtzeitig gefunden zu werden; schwere Verletzungen, die eine intensivmedizinische Behandlung notwendig machten)? Haben Suizide bereits im familiären oder sonstigem persönlichem Umfeld stattgefunden?
3. Als einfache therapeutische Intervention sollten einige Grundregeln beachtet werden: Garantieren Sie eine ungeteilte Aufmerksamkeit (ruhiger Ort, keine Pieper oder Telefon, Blickkontakt aufnehmen, zugewandte Körperhaltung). Wiederholen Sie die vom Patienten dargestellte Emotion (Bsp. „Das hat sie traurig gemacht, sie fühlen sich schon lange verzweifelt.“). Kennzeichnen Sie das vom Patienten Dargestellte als verständlich und nachvollziehbar (Bsp. „Das hätte mich auch geängstigt.“). Diese Maßnahmen dienen dazu, den Patienten zunehmend in die Lage zu versetzen, ein Therapiebündnis einzugehen und den weiteren vorgeschlagenen Maßnahmen zuzustimmen. Sollten nach diesen Maßnahmen Zweifel bestehen, wie die Suizidalität einzuschätzen ist, sollte eine fachärztliche Vorstellung erfolgen. Wenn der Patient nicht in zuverlässiger Begleitung ist, sollte ein Krankentransport erfolgen.
Als einziges gut antisuizidales Akutmedikament ist das Lorazepam in Gebrauch, welches eine rasch einsetzende Entlastung bewirken kann. Als Dosis ist 1 mg zu empfehlen, bei Menschen über 65 Jahren 0,5 mg. In jedem Fall muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass die Medikation wegen der Abhängigkeitsgefahr nicht als Dauertherapie zu verstehen und eine rasche fachärztliche Diagnostik anzustreben ist (2).

Fazit

Psychiatrische Notfallsituationen sind häufig und bedeuten für Ärzte und medizinisches Personal eine hohe Herausforderung. Meist präsentieren sich zunächst Symptome, wie z. B. Angst, Suizidgedanken oder Desorientierung, die nicht sofort einer Krankheitsentität zugeordnet werden können. Auch mit nichtmedika-

mentösen Maßnahmen kann viel zu diagnostischer Einschätzung und Stabilisierung getan werden. Als potenzielles Notfallmedikament ist das Lorazepam für viele Notfallsituationen geeignet, es sollte jedoch aufgrund der Suchtgefahr nur der Notfallgabe vorbehalten sein und die Indikation streng überprüft werden.

Literatur

- 1 National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Delirium: diagnosis, prevention and management. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Clinical guideline No.103; London 2010.
- 2 Neu P: Akutpsychiatrie. 2. Aufl., Stuttgart: Schattauer GmbH – Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, 2011.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

PD Dr. med. Peter Neu, Berlin
Peter.Neu@jkb-online.de

Therapie aktuell

Konjunktivitis – Ursachen und Behandlung

Ätiologie

Die Konjunktivitis oder Bindehautentzündung ist im Bereich der Augenheilkunde, aber auch in der Patientenklientel des Allgemeinmediziners eine häufig auftretende Erkrankung, die initial auch oft in Notfallsprechstunden behandelt werden muss. Die jährliche Inzidenz der bakteriellen Konjunktivitis wurde in den USA auf 135 pro 10.000 geschätzt (1).

Die Ursachen einer Konjunktivitis können grob in infektiös und nichtinfektiös unterteilt werden. Die virale Konjunktivitis ist die häufigste Ursache in der Gruppe der infektiösen Erkrankungen sowohl in der gesamten Patientenklientel als auch bei den Erwachsenen. An zweiter Stelle stehen die bakteriellen Infektionen, die jedoch bei Kindern die Hauptursache infektiöser Konjunktividen darstellen (50–75 %). Weitere infektiöse Ursachen der Bindehautentzündung wie zum Beispiel durch Parasiten sind sehr selten. Nichtinfektiöse Ursachen der Konjunktivitis sind allergische und toxische Reaktionen sowie Begleiterscheinungen bei ophthalmologischen oder systemischen Erkrankungen.

Aus dem Spektrum der Augenheilkunde sollten hierbei ein Sicca-Syndrom, eine intraokulare Entzündung, Erkrankungen der Tränendrüse, der Lider oder der Wimpern als Ursache einer Konjunktivitis in Betracht gezogen werden. Des Weiteren können Autoimmunerkrankungen und neoplastische Prozesse eine Konjunktivitis als Begleiterscheinung auslösen. Neben diesem systemischen und nichtinfektiösen Geschehen gelten Chlamydien und Gonorrhoe als mögliche systemische Infektionen, bei denen sowohl primär als auch sekundär eine Konjunktivitis auftreten kann. Das Reiter-Syndrom und die Graft-versus-Host-Reaktion nehmen bei den systemischen Ursachen einer Bindehautentzündung eine Sonderstellung ein.

Trotz dieser vielfältigen und zum Teil speziellen Erkrankungen, die eine Konjunktivitis hervorrufen können, bleibt jedoch die lokale Infektion der Hauptgrund aller akuten Entzündungen der Bindehaut. Um diese Patienten von den Sonderfällen diagnostisch zu trennen, hilft bereits eine gute Anamnese, in der Allgemeinsymptome und Vorerkrankungen eruiert werden. Des Weiteren sollte nach einer Visusverschlechterung und Augenschmerzen gefragt werden. Eine Überweisung zum Ophthalmologen zur weiteren Abklärung sollte dann auf jeden Fall erfolgen.

Zur Unterscheidung der häufigsten Ursachen (viral, bakteriell, allergisch und bei trockenen Augen) eignet sich auch die Beurteilung des abgesonderten Sekretes. Während mukopurulenten Aussehen und die Beschreibung morgendlich stark verklebter Augen für eine bakterielle Entzündung sprechen, sind die anderen Ursachen (viral, allergisch und auf Grund eines trockenen Auges) eher mit serösem Sekret und wenig verklebten Augen assoziiert.

Wirths, G.
Eter, N.

Therapie

1. Unspezifische bakterielle Konjunktivitis

Die häufigsten Bakterien, die eine Konjunktivitis auslösen, sind Staphylokokken-Spezies, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*. Die Spontanheilungsrate liegt bei 60 % innerhalb von ein bis zwei Wochen. Topische Antibiotika haben jedoch die Vorteile der beschleunigten Erholung, einer erniedrigten Ansteckungsgefahr und einer früher möglichen Wiederaufnahme der Arbeit. Bei einer unkomplizierten bakteriellen Konjunktivitis kann sowohl ein Vorgehen mit abwartenden Kontrollen als auch eine lokale Antibiotikagabe sinnvoll sein.

Als Augentropfen eignen sich sowohl Aminoglykoside (z. B. Gentamycin 4 x täglich über eine Woche) als auch Fluorchinolone (z. B. Ofloxacin 4 x täglich über eine Woche) oder Makrolide (Erythromycin 4 x täglich über eine Woche oder Acithromycin 2 x täglich für 2 Tage, dann 1 x täglich für eine Woche).

Bei mukopurulenter Sekretion, stärkeren Schmerzen, Kontaktlinsenträgern und immunsupprimierten Patienten sollte immer ein lokales Antibiotikum gegeben werden, ebenso bei Hinweisen auf das Vorliegen einer Chlamydien- oder Gonokokkeninfektion.

2. Konjunktivitis durch Chlamydien

Chlamydia trachomatis ist der Erreger der sogenannten Einschlusskörperkonjunktivitis. Diese ist in ca. 2–6 % die Ursache aller akuten Bindehautentzündungen. Häufige Symptome sind konjunktivale Hyperämie mit Follikelbildung, mukopurulenter Sekretion und gleichzeitig bestehenden Hinweisen auf eine genitale Infektion. Die Symptome bestehen in manchen Fällen über längere Zeit in milder Ausprägung. Die lokale Therapie sollte Azithromycin oder Doxycyclin beinhalten. Eine Abklärung hinsichtlich einer genitalen Infektion und bei Bedarf die systemische Behandlung dieser Infektion ist einzuleiten, ebenso wie die Untersuchung und gegebenenfalls Mitbehandlung des Sexualpartners.

3. Adenoviruskonjunktivitis

Die Entzündung des Auges durch Adenoviren wird auch Keratoconjunctivitis epidemica genannt und ist hoch ansteckend. Adenoviren gehören zu den unbehüllten Viren und sind daher nur schwer durch Desinfektionsmittel zu inaktivieren. Anamnestisch ist häufig der vorangegangene Kontakt zu Menschen mit rotem Auge eruierbar. Meist ist zunächst nur ein Auge betroffen, oft überträgt sich die Entzündung jedoch nach einigen Tagen auch auf das Partnerauge. Es kann gleichzeitig ein allgemeines grippeähnliches Unwohlsein und eine präaurikuläre Lymphknotenschwellung bestehen. Auf Grund der hohen Infektiosität ist die Aufklärung des Patienten über sorgfältiges und häufiges Händewaschen und die hygienische Isolation zu anderen Menschen sehr wichtig. Der Patient sollte seine Handtücher oder sonstige Hygieneartikel nicht mit anderen teilen und auch Händeschütteln auf Grund der Ansteckungsgefahr vermeiden. Arbeitsunfähigkeit besteht bis zur vollständigen Entzündungsfreiheit. Die Spontanheilung tritt meist innerhalb von zwei Wochen ein (2). Auf antivirale oder antibakterielle Augentropfen sollte verzichtet werden, da sie weder zu einer Prävention von Sekundärinfektionen noch zu einer Verkürzung der Krankheitsdauer

führen, sondern nur die Komplikationsrate durch allergische oder toxische Reaktionen erhöhen. Sollten die Symptome länger als ca. zehn Tage ohne Rückläufigkeit bestehen, ist eine Überweisung zu einem Ophthalmologen zu erwägen (3).

Bei Verdacht auf Keratoconjunctivitis epidemica muss nach jedem Patientenkontakt eine Händedesinfektion mit einem voll viruziden Händedesinfektionsmittel nach der Liste des Robert Koch-Instituts (4) vorgenommen werden. Weiterhin muss in medizinischen Einrichtungen für diese Fälle ein Hygieneplan vorliegen und auf eine viruswirksame Reinigung von Oberflächen und benutzten Instrumenten geachtet werden (4).

4. Keratokonjunktivitis durch Herpesviren

Herpes simplex ist in 1–5 % Ursache einer akuten Konjunktivitis. Herpesviren gehören zu den behüllten Viren und sind durch übliche alkoholische Händedesinfektionsmittel inaktivierbar. Die Keratokonjunktivitis ist meist unilateral und mit seröser Sekretion assoziiert. Die Therapie hängt von dem Befall der kornealen Schicht ab. Bei oberflächlicher Entzündung ist eine Behandlung mit antiviralen Augentropfen oder Augensalben (Aciclovir, Ganciclovir oder Bromovinyldeoxyuriden (BVDU = Brivudin)) 5 x täglich über zwei bis drei Wochen angezeigt. Nur bei schweren Fällen oder wiederholten Rezidiven ist eine orale Gabe von Aciclovir zu erwägen.

Herpes zoster kann bei Infektion im Gebiet der ersten zwei Äste des Nervus trigeminus (Nervus ophthalmicus (V1) und Nervus maxillaris (V2)) eine okuläre Beteiligung aufweisen. Hierbei sind in absteigender Häufigkeit die Lider, die Konjunktiva, die Kornea, die Uvea und die Retina beteiligt. Typisch für die Erkrankung sind die Bildung von zum Teil konfluierenden und eruptiven Bläschen und eine vorausgehende Schmerzsymptomatik beschränkt auf das Gebiet V1 oder V2. Bei Hinweisen auf Mitbeteiligung der Augen ist eine meist systemische und lokale antivirale Therapie nötig.

Da bei Konjunktividen herpetischer Genese Komplikationen wie eine Keratitis bis hin zur akuten retinalen Nekrose auftreten können, sollte bei dem Verdacht auf Herpesviren und Sehverschlechterung eine frühzeitige Überweisung an den Augenarzt erfolgen.

5. Allergische Konjunktivitis

Eine allergische Reaktion der Bindehaut kann sich bei Kontakt mit unterschiedlichen Antigenen einstellen und betrifft bis zu 40 % der Bevölkerung, jedoch suchen nur ca. 10 % davon ärztliche Hilfe. Häufig sind Reaktionen auf Pollen, Tierhaare und Augentropfen. Typische Symptome sind Jucken, Brennen, Rötung und Tränen der Augen, häufig mit gleichzeitig bestehenden schnupfenartigen Beschwerden.

Therapeutische Optionen bei der Behandlung sind lokale Augentropfen mit Antihistaminen, Mastzellstabilisatoren oder Kortikosteroiden. Während Antihistamine eine schnelle und eher kurzfristige Wirkung zeigen, sind Mastzellstabilisatoren für eine längerfristige Therapie geeignet. Kortikosteroide sollten nur mit Vorsicht verordnet werden, da Nebenwirkung wie Anstieg des intraokularen Druckes und beschleunigte Kataraktentwicklung auftreten können. Bei dem Antihistamin Antazolin und bei dem Vasokonstriktor Naphazolin können nach dem Absetzen reaktive Hyperämien auftreten.

Fazit

Häufigste Ursachen der Konjunktivitis sind unspezifische virale oder bakterielle Entzündungen.

Bei gleichzeitig bestehendem Schnupfen sollte auch an die ebenfalls häufige allergische Konjunktivitis und die Keratoconjunctivitis epidemica gedacht werden.

Eine Überweisung zum Augenarzt ist bei gleichzeitig bestehender Visusverschlechterung, starken Augenschmerzen oder über sieben bis zehn Tage ausbleibender Befundbesserung angezeigt.

Literatur

- 1 Smith AF, Waycaster C: Estimate of the direct and indirect annual cost of bacterial conjunctivitis in the United States. *BMC Ophthalmol* 2009; 9: 13.
- 2 Kanski JJ, Bowling B: *Klinische Ophthalmologie*. 7. Aufl.; München: Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH, 2012.
- 3 Azari AA, Barney NP: Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA* 2013; 310: 1721-1729.
- 4 Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren, Stand: 31. August 2013. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2013; 56: 1706-1728.

Interessenkonflikte

G. Wirths hat eine Reisekostenvergütung von der Firma Novartis erhalten.

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin N. Eter verneint.

Dr. med. Gabriele Wirths, Münster

Prof. Dr. med. Nicole Eter, Münster
eter@uni-muenster.de

Pharmakoresistente Epilepsie

Bei einer Prävalenz von 0,7–0,8 % erkranken pro Jahr in der westlichen Welt 46 von 100.000 Personen neu an Epilepsie (Elger 2012). Epilepsie ist definiert als andauernde Prädisposition des Gehirns, epileptische Anfälle zu generieren, welche definiert sind als eine transiente, abnorme, hypersynchrone Entladung zerebraler Neurone (Fisher et al. 2005). Zugelassen sind in Deutschland inzwischen über 20 antikonvulsive Medikamente, welche auf verschiedene Weise die neuronale Erregbarkeit beeinflussen und unterdrücken (Elger 2012). Dennoch wird bei ca. einem Drittel der Patienten keine Anfallsfreiheit erreicht (Pati & Alexopoulos 2010). Eine pharmakoresistente Epilepsie besteht, wenn trotz angemessener Behandlung mit mindestens zwei antikonvulsiven Medikamenten, in Mono- oder auch in Kombinationstherapie, weiterhin epileptische Anfälle jährlich auftreten. „Angemessene Therapie“ bedeutet: Ein geeignetes Medikament wird suffizient dosiert und über eine gewisse Zeit eingenommen (Kwan et al. 2010).

Berg definiert Therapieresistenz so (Berg et al. 2006):

- *Initiale Therapieresistenz: Von Beginn an keine Anfallsfreiheit.*
- *Sekundäre Therapieresistenz: Die Therapieresistenz entwickelt sich nach vorerst gutem Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie im Verlauf.*
- *Wechselhafter Verlauf.*

Prädiktoren der Therapieresistenz

Eine pharmakoresistente Epilepsie (PE) tritt besonders auf bei: hoher initialer Anfallsfrequenz, fokalen Anfällen, der Kombination unterschiedlicher Anfallstypen sowie einem Manifestationsalter vor dem ersten oder nach dem zwölften Lebensjahr und Krampfanfällen im Neugeborenenalter. Prognostisch entscheidend ist darüber hinaus die Genese der Anfälle. Im Gegensatz zu genetisch bedingten, wie z. B. der Absenten-Epilepsie, gehen strukturell/metabolisch verursachte Epilepsien selten mit einer Remission einher. Schließlich bedeuten Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Therapieresistenz. Patienten mit kortikaler Dysplasie, Hippocampusatrophy oder -sklerose haben eine Wahrscheinlichkeit von unter 25 %, anfallsfrei zu werden (Wiebe & Jette 2012).

Das Ansprechen auf die zuerst eingeleitete antikonvulsive Therapie ist ferner prognostisch bedeutend. Bewirkt bei Neudiagnose das initiale adäquate Medikament keine Anfallsfreiheit, beträgt die Wahrscheinlichkeit, durch eine alternative Medikation eine Remission zu erreichen lediglich 11 %. Im Vergleich hierzu beträgt diese bei Individuen, welche die Therapie aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen beendet haben 41–55 % (Kwan 2000).

Ursachen

Differenzialdiagnostisch wichtig ist eine „Pseudoresistenz“: Bei bis zu 30 % der Patienten mit vermeintlicher Therapieresistenz wurde die Diagnose der Epilepsie irrtümlich gestellt (Smith et al. 1999, Pati & Alexopoulos 2010). Zahlreiche beispielsweise toxisch oder metabolisch hervorgerufene Zustände und auch dissoziative Anfälle können als epileptische

Meyding-Lamadé, U.
Steinmann, A.

Anfälle fehlgedeutet werden. Essentiell ist hierbei die Anamnese sowie die Interpretation von EEG-Ableitungen (Wiebe & Jette 2012). Darüber hinaus ist die adäquate Dosierung des Antikonvulsivums von Bedeutung. Bei einem Drittel der Patienten kann eine Dosissteigerung zu Anfallsfreiheit führen (Schmidt & Noachtar 2009, Schmidt 1983).

Bei einem Drittel der Patienten ist aufgrund der unzureichenden Wirkung einer Monotherapie die Kombination verschiedener Medikamente notwendig, wobei Interaktionen der Medikamente mit möglichem Wirkungsverlust beachtet werden sollten (Schmidt & Noachtar 2009). Eine Übersicht der Wechselwirkungen häufig eingesetzter Antikonvulsiva sowie der Interaktionen mit anderen Medikamenten geben die folgenden Tabellen.

Tabelle 1: Wirkung der verschiedenen Antikonvulsiva auf Enzyminduktion und Enzym-inhibition (nach Schmidt 2009)

Antikonvulsivum	Enzym-induktion	Enzym-inhibition	Wechselwirkung mit anderen Antikonvulsiva
Carbamazepin (CBZ)	ja	nein	ZBX (▼); LTG, VPA, TPA, PPL (▼▼)
Clobazam (CLB)	nein	nein	keine Relevanz
Ethosuximid (ETS)	nein	nein	PHT, VPA (▲); LTG (▼)
Felbamat (FBM)	nein	nein	keine Relevanz
Gabapentin (GBP)	nein	nein	keine Relevanz
Lacosamid (LCM)	nein	nein	keine Relevanz
Lamotrigin (LTG)	ja	ja	keine Relevanz
Levetiracetam (LEV)	nein	nein	keine Relevanz
Oxcarbazepin (OXC)	ja	nein	CBZ, LTG, PHT, TGB, VPA, PPL (▼▼)
Perampanel (PPL)	nein	nein	OXC (▲)
Phenobarbital (PHB)	ja	nein	CBZ, LTG, OXC, PHT, TGB, VPA (▼▼)
Phenytoin (PHT)	ja	nein	ZBX (▼); CBZ, LTG, PHT, TGB, VPA, PPL (▼▼)
Pregabalin (PGN)	nein	nein	keine Relevanz
Primidon (PRM)	ja	nein	CBZ, LTG, OXC, PHT, TGB, VPA (▼▼)
Topiramat (TPM)	nein (< 200 mg/dl)	nein	PPL (▼)
Valproat (VPA)	nein	ja	LTG, PB, freies PHT (▲)
Vigabatrin (VGB)	nein	nein	PHT (▼)
Lacosamid (Vimpat®) (VPT)	nein	nein	keine Relevanz
Eslicarbazepin (Zebinix®) (ZBX)	ja	nein	PHT, LTG, TPM (▼)
Zonisamid (ZNS)	nein	nein	keine Relevanz

Zeichenerklärung: ▲ Anstieg der Plasmakonzentration, ▼ Abfall der Plasmakonzentration, ▼▼ starker Abfall der Plasmakonzentration

Tabelle 2: Wechselwirkungen der Antikonvulsiva (nach Johannessen 2010)

Antikonvulsivum	Wechselwirkung	Klinische Folgen	Wichtigkeitsstufe	Vorsichtsmaßnahmen
Carbamazepin	orale Kontrazeptiva	Induktion des Östrogen-Metabolismus, Reduktion der Serumkonzentration mit Verlust des kontrazeptiven Effektes	Stufe 1*	keine Kombination, Nutzung mechanischer Empfängnisverhütung, zusätzliche Gabe von 4 mg Folsäure bei einer zu erwartenden Schwangerschaft.
	Antibiotika: Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin	Inhibition des Carbamazepin-Metabolismus, erhöhte Serumkonzentration, potenziell hohe Toxizität bei zusätzlicher Gabe der Antibiotika	Stufe 1	Vermeidung von Makrolid-Antibiotika, die CYP3A4 inhibieren, bevorzugte Anwendung von Azithromycin oder Spiramycin
	orale Antikoagulanzen: Warfarin	Induktion des Warfarin-Metabolismus, reduzierte Serumkonzentration mit erhöhtem Thromboserisiko	Stufe 2**	eine Steigerung der Warfarin-Dosis sollte eine regelmäßige INR-Kontrolle nach sich ziehen
	Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus	Induktion des Metabolismus der Immunsuppressiva, Reduktion der Serumkonzentration mit möglichem therapeutischem Versagen	Stufe 2	Steigerung der Dosis der Immunsuppressiva
Lamotrigin	orale Kontrazeptiva	Induktion des Lamotrigin-Metabolismus, reduzierte Serumkonzentrationen bis zu 50 % mit folglich reduzierter Anfallskontrolle	Stufe 1	eine Kombination sollte vermieden werden, alternativ Steigerung der Lamotrigin-Dosis unter regelmäßigen Kontrollen
Perampanel (12 mg)	gestagenhaltige Kontrazeptiva	verminderte Wirksamkeit	Stufe 1	keine Kombination, Nutzung mechanischer Empfängnisverhütung
Valproat	Lamotrigin	(1) Reduktion des Lamotrigin-Metabolismus mit erhöhten Serumkonzentrationen und erhöhtem Risiko für Hauterscheinungen oder neurotoxischen Effekten bei einer Kombination von Lamotrigin mit Valproat (2) synergistischer pharmakologischer Effekt mit einer Verbesserung der Anfallskontrolle	Stufe 2	(1) niedrige Anfangsdosis mit langsamer Aufdosierung, im Gegensatz zur Lamotrigin-Monotherapie ist etwa die Hälfte der Dosis nötig (2) Dosisreduktion beider Medikamente reduziert möglicherweise das Risiko von Nebenwirkungen ohne Wirkungsverlust
Lacosamid (Vimpat®)	keine	keine	keine	keine
Eslicarbazepin (Zebinix®)	orale Kontrazeptiva	verminderte Wirksamkeit	Stufe 1	keine Kombination, Nutzung mechanischer Empfängnisverhütung
	orale Antikoagulanzen: Warfarin	Induktion des Warfarin-Metabolismus, reduzierte Serumkonzentration mit erhöhtem Thromboserisiko	Stufe 2	regelmäßige INR-Kontrollen

* Stufe 1: sollte vermieden werden

** Stufe 2: Dosisanpassung und regelmäßige Spiegelkontrollen

Zu beachten ist außerdem die antikonvulsive Therapie von Patienten im höheren Lebensalter, bei welchen eine veränderte Pharmakokinetik zu einer verlängerten Halbwertszeit sowie zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen kann. Bei bestehenden Defiziten im Alter bedeuten selbst geringe Nebenwirkungen bereits eine große Einschränkung, so dass Therapieabbrüche im Vergleich zu jüngeren Patienten häufiger sind (Schmidt & Noachtar 2009). Eine Komedikation bedingt bei klassischen Antikonvulsiva oft Medikamenteninteraktionen mit Wirkungsverlust (Deuschel 2006). Deshalb gilt bei der Auswahl der Antiepileptika im Alter: „Start slow and go slow“. Entgegen den Regeln der Akutneurologie ist hier eine langsame und vorsichtige Eindosierung geboten. Ebenso sollte bei der Änderung einer bestehenden Therapie auf eine überlappende und sehr vorsichtige Umstellung geachtet werden. Einen weiteren bedeutenden Faktor stellt die Adhärenz (Therapietreue) dar sowie eine adäquate Lebensführung (regelmäßiger Tag-Nacht-Rhythmus, Alkoholabstinenz).

Folgen

Im Vergleich zur übrigen Bevölkerung ist das Risiko vorzeitig zu versterben zwei- bis zehnmal so hoch (Chapel et al. 2003). Die häufigste Todesursache stellt der „plötzliche unerwartete Tod bei Epilepsie“ („sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP“) dar (Tomson et al. 2005), welcher mit der Anzahl der ictalen Ereignisse korreliert und für 10–50 % der Todesfälle verantwortlich ist (Tomson et al. 2005). Tödliche Unfälle im Rahmen von epileptischen Anfällen oder Ertrinken sind weitere Ursachen (Pati & Alexopoulos 2010), und auch das Unfallrisiko ist mit einem dreimal so häufigem Vorkommen von Krankenhausaufenthalten im Vergleich zur übrigen Bevölkerung erhöht (Télez-Zenteno et al. 2008). Pharmakoresistente Epilepsie bedeutet ferner psychosoziale Folgen mit einem erhöhten Risiko von Depression sowie Angst- und psychotischen Erkrankungen (de Boer et al. 2007). Soziale Stigmatisierung, Ausgrenzung sowie Einsamkeit und Schamgefühle in Folge der Erkrankung werden darüber hinaus von 25 % der Patienten berichtet (Bandstra et al. 2008).

Therapeutische Optionen

Im Falle einer pharmakoresistenten Epilepsie existieren verschiedene Behandlungsansätze. Tabelle 3 (nächste Seite) gibt einen Überblick über mögliche therapeutische Optionen.

Tabelle 3: Überblick über mögliche therapeutische Optionen

Ergänzung der medikamentösen Therapie	Ketogene Diät	Vagusnervstimulation	Epilepsiechirurgie
In 20–30 % der Fälle Remission durch weitere Veränderung der antikonvulsiven Therapie (Schiller & Najjar 2008).	Spezieller Ernährungsplan mit einem Verhältnis von Fett zu Kohlenhydraten und Eiweiß von 2:1 bis 5:1, mit dem Ziel Ketonkörper zu produzieren (Epilepsia 2003, Bough & Rho 2007).	Subkutan präkordial implantierter Pulsgenerator sowie subkutan mit dem linken N. vagus zusammengeführte Elektrode. Stimulation alle 3–5 Minuten über den Pulsgenerator, außerdem manuelle Stimulation des Patienten möglich.	Grundlage ist die Pharmakoresistenz: Versagen zweier Medikamente, einzeln oder in Kombination (Elger 2012). Wichtig: präoperative Risiko-Nutzen-Abwägung mit Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Anfallsfreiheit oder -reduktion sowie das Risiko durch die Diagnostik und Operation selbst.
Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit ist abhängig von der Anzahl der bereits suffizient und adäquat angewandten Antikonvulsiva (AK): 1 AK: 61,8 %, 2–5 AK: 41,7 %, 6 AK: 16,6 %, 7 AK: 0 %.	Anfallsreduktion von 40–50% möglich (Gilbert et al. 1999, Sirven et al. 1999), allerdings hohe Disziplin erforderlich am besten mit Supervision durch Arzt oder Ernährungsberater.	Eher palliatives Verfahren; Anfallsreduktion um 50 % bei 1/3 der Patienten.	Überlegenheit der chirurgischen Therapie bei der Temporallappenepilepsie: 58 % vs. 8 %.

Fazit

Die Epilepsie stellt eine häufige neurologische Erkrankung dar, welche zum großen Teil gut medikamentös einstellbar ist. Dennoch leiden ein Drittel der Patienten unter rezidivierenden Krampfanfällen, die sowohl gesundheitliche als auch psychosoziale Folgen nach sich ziehen. Einen wichtigen Aspekt stellt die Diagnose

selbst sowie die medikamentöse Therapie dar, um nicht fälschlicherweise eine „Pseudoresistenz“ zu generieren. Im Falle einer pharmakoresistenten Epilepsie existieren verschiedene Therapieansätze, mit denen eine Anfallsfreiheit im weiteren Verlauf möglich werden kann.

Literatur

Die Literatur kann bei den Autorinnen angefordert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

Prof. Dr. med. Uta Meyding-Lamadé, Frankfurt am Main
 meyding-lamade.uta@khnw.de

Dr. med. Anna Steinmann, Frankfurt am Main

Gestationsdiabetes mellitus – Erkennung, Therapie, Nachsorge, Prävention

Hofelich, A.

Gestationsdiabetes (GDM, ICD-10: O24.4G) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g-oralen-Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Eine steigende Prävalenz von GDM wird beobachtet. Im Jahr 2011 wurde Gestationsdiabetes bei 4,4 % der Schwangeren diagnostiziert. Die Pathophysiologie entspricht größtenteils der eines Typ-2-Diabetes, die Ursache konnte noch nicht gänzlich festgestellt werden. Es wird angenommen, dass eine präkonzeptionell herabgesetzte Insulinsensitivität durch eine ab der 20. Schwangerschaftswoche physiologisch zunehmende Insulinresistenz verstärkt wird und durch die endogene Insulinsekretion nicht mehr kompensiert werden kann. Ernährung und Bewegung der Frauen spielen neben einer genetischen Disposition eine wichtige Rolle bei der Entstehung, ebenso wie ein veränderter Hormonhaushalt. Aufgrund der metabolischen Veränderungen und dem Vorliegen von gleichen Risikofaktoren wie für den Typ-2-Diabetes, wird der GDM auch als ein Prä-Typ-2-Diabetes angesehen. Zu den Risikofaktoren zählen u. a. Alter, Übergewicht, GDM in vorangegangenen Schwangerschaften, körperliche Inaktivität und Typ-2-Diabetes in der erstgradigen Verwandtschaft.

Entscheidend ist eine frühzeitige Erkennung und Behandlung, da Komplikationen wie rezidivierende Harnwegsinfekte, hohes Risiko für Candida-Infektionen, Frühgeburt, Fehlbildungen beim Kind, Geburtskomplikationen wie die Schulterdystokie oder eine bleibende Stoffwechselstörung bei der Mutter die Folge sein können. Gestationsdiabetikerinnen haben darüber hinaus ein Risiko von 40 %, bei einer weiteren Schwangerschaft erneut Gestationsdiabetes zu entwickeln. Kinder, die intrauterin erhöhten Glukosewerten ausgesetzt sind, haben außerdem ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes und Adipositas.

Jede fünfte Schwangere mit GDM muss Insulin zuführen. Frauen mit einem Insulin-behandelten, Autoantikörper-negativen Gestationsdiabetes haben laut der prospektiven Deutschen Gestationsdiabetes-Studie ein Risiko von 61 %, innerhalb von drei Jahren postpartal einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Das Risiko ist damit 7- bis 10-fach erhöht gegenüber glukosetoleranten schwangeren Frauen. In einer weiteren Schwangerschaft liegt das Wiederholungsrisiko bei bis zu 50 %. Dabei erhöht die Ethnizität wie Asien oder Lateinamerika das Risiko auf bis zu 84 %. Eine frühzeitige Diagnose wird angestrebt. Gestationsdiabetikerinnen sind Risikoschwangere und sollten in einer Klinik entbinden, die diabetologisch erfahren ist.

Screening und Diagnostik

Ein Screening zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche soll eine rechtzeitige Diagnose erleichtern, da die meisten Frauen keine typischen Symptome zeigen. Lange war der Glukosetoleranztest eine empfohlene Selbstzahlerleistung, wodurch viele Gestationsdiabetikerinnen unentdeckt blieben. Im März 2012 wurde vom Gemeinsamen Bun-

desausschuss (G-BA) der 50-g-Glukose-Screeningtest in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Seither werden die Kosten für diesen Test von den Krankenkassen übernommen. Bei diesem Screeningtest wird die Plasmaglukosekonzentration eine Stunde nach oraler Gabe von 50 g Glukoselösung bestimmt. Der Test ist unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit und muss nicht nüchtern erfolgen. Ein Blutglukosewert von ≥ 135 mg/dl (7,5 mmol/l) gilt als positives Screening und erfordert einen anschließenden diagnostischen 75-g-oGTT. Bei einem Ergebnis von 201 mg/dl (11,1 mmol/l) und höher entfällt der 75-g-oGTT. Die Diagnose GDM wird bei dem 75-g-oGTT bereits bei einem erhöhten Blutzuckerwert gestellt. Der bisher im Rahmen der Schwangerenvorsorge häufig durchgeführte Uringlukosetest wird nicht empfohlen, auch eine reine Nüchtern-Blutglukosebestimmung als genereller Screeningtest ist wegen der geringen Spezifität ungeeignet. Zur Diagnostik werden ausschließlich Blutglukosewerte aus dem venösem Plasma oder aus dem venösem Vollblut mit Umrechnung in venöse Plasmawerte eingesetzt. Die kapilläre Bestimmung aus dem Handmessgerät ist wegen Ungenauigkeiten abzulehnen.

Therapie

Die Einstellung und Betreuung der Schwangerschaftsdiabetikerinnen sollte grundsätzlich von Diabetologen und Gynäkologen vorgenommen werden. Das Therapieziel ist eine Normalisierung der Blutglukosewerte ohne Ketose oder Hypoglykämien und eine empfohlene, am Ausgangs-BMI orientierte Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, um ein normales Wachstum des Fetus zu gewährleisten. In etwa 85 % der Fälle reicht die diätetische Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes aus, um die Blutzuckernormalisierung zu erzielen. Eine individuelle Ernährungsberatung ist daher notwendig. Die empfohlene Nährstoffverteilung sieht 40–50 % Kohlenhydrate, 20 % Proteine und 30–35 % Fett vor. Vor allem die postprandialen Glukosewerte können unter Reduktion der Kohlenhydrate gesenkt werden. Diese Basistherapie wird in der Regel über einen Zeitraum von zwei Wochen durchgeführt, unter Berücksichtigung von Blutzuckerselbstkontrollen und biometrischen Daten von Fetus und der Schwangeren selbst. Können durch diese Maßnahmen die Stoffwechselziele nicht erreicht werden, wird eine Insulintherapie begonnen. Orale Antidiabetika sind in der Schwangerschaft in Deutschland *nicht* zugelassen. In manchen Fällen kann ein Insulintherapiebeginn auch sofort notwendig sein. Von entscheidender Bedeutung für die Qualität der Behandlung ist die Teilnahme an einer Schulung in einem Diabetologischen Zentrum oder einer Schwerpunktpraxis, in der die Patientinnen sowohl bezüglich einer Ernährungsumstellung als auch hinsichtlich der Messung mit den Handmessgeräten zu Hause geschult werden. Die Zielwerte für die Blutzuckereinstellung sind 65 bis 95 mg/dl nüchtern, weniger als 140 mg/dl eine Stunde und unter 120 mg/dl zwei Stunden postprandial. Große Bedeutung hat in diesem Zusammenhang auch die Bewegungstherapie. Empfohlen werden in jedem Fall ein zügiger Spaziergang von mindestens 30 Minuten Dauer dreimal in der Woche. Die Therapie des Schwangerschaftsdiabetes wird nicht nur durch Messungen der Stoffwechselwerte und über die Gewichtsentwicklung der Schwangeren kontrolliert, sondern auch durch regelmäßige Ultraschallmessungen des Kindes.

Nachsorge

In den meisten Fällen bildet sich die Glukosetoleranzstörung nach der Entbindung zurück, das erhöhte Risiko für Typ-2-Diabetes bleibt aber bestehen. Es wird daher sechs bis zwölf Wochen post partum ein 75-g-oGTT empfohlen. Dieser sollte unabhängig vom Stillen durchgeführt werden. Weitere postpartale Kontrollen der Glukosetoleranz sind erforderlich: Bei einer normalen Glukosetoleranz post partum sollten Kontrollen alle zwei bis drei Jahre durchgeführt werden. Liegt bereits eine gestörte Glukosetoleranz vor, wie IFG (impaired fasting glucose) oder IGT (impaired glucose tolerance), sollte eine Diabetesdiagnostik jährlich erfolgen. Bei einer weiteren Schwangerschaft ist eine Hyperglykämiediagnostik bereits bei der Erstvorstellung im ersten Trimester notwendig.

Prävention

Regelmäßiger Sport vermindert das Risiko für GDM. Liegen keine Kontraindikationen vor, wie u. a. vorzeitige Wehen, Blutdruckanstieg oder Blutungen, kann der Sport in der Schwangerschaft fortgesetzt oder auch begonnen werden. Aus gesellschaftlicher Sicht ist es besonders wichtig, sowohl primär präventive als auch sekundär präventive Konzepte zu entwickeln, um die Volkskrankheit Typ-2-Diabetes einzudämmen. In der prospektiven Deutschen Gestationsdiabetes-Studie konnten Wissenschaftler des Helmholtz Zentrums München und der Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München unter der Direktion von Frau Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler zeigen, dass Frauen mit GDM, die ihr Kind stillen, auf lange Sicht ein um 40 % verringertes Risiko haben, an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Ziel der Forschergruppe ist nun, die Mechanismen zu untersuchen, die für den protektiven Langzeiteffekt des Stillens bei dieser Risikogruppe verantwortlich sind. Einen Forschungsschwerpunkt bildet dabei, inwieweit das Stillen bei Frauen mit Gestationsdiabetes langfristig deren Metabolismus („Metabolomics“) und die beta-Zellfunktion verändert und darüber möglicherweise zu einem erniedrigten Typ-2-Diabetes-Risiko post partum führt. In der Praxis wird eine Lebensstilmodifikation angestrebt. Langfristig sollten die Patientinnen nach der Schwangerschaft auf eine ausgewogene Ernährung, auf regelmäßige Bewegung und eine Normalisierung ihres Körpergewichtes achten, um ihr Risiko für Typ-2-Diabetes zu reduzieren. Aufgrund der fehlenden Sekundärprävention von Typ-2-Diabetes nach Gestationsdiabetes initiierte das Institut für Diabetesforschung die PINGUIN-Studie (postpartale Intervention bei Gestationsdiabetikerinnen unter Insulintherapie): www.pinguin-studie.de. Bei der PINGUIN-Studie handelt es sich um eine monozentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie. Die Gesamtdauer der Studie beträgt drei Jahre, die Behandlung erfolgt mit Vildagliptin (in Deutschland nicht mehr auf dem Markt wegen gescheiterter Preisverhandlungen) oder Placebo über zwei Jahre mit anschließender Nachbeobachtung über ein Jahr. In halbjährlichen Abständen werden oGTTs und eine Reihe anderer Untersuchungen bei den Teilnehmerinnen durchgeführt. Mit dieser Sekundärprävention soll die Progression zum Typ-2-Diabetes bei Patientinnen nach insulinbehandeltem Gestationsdiabetes aufgehalten und die Langzeitprognose positiv beeinflusst werden.

Fazit

Der 50-g-Screening-oGTT zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche ermöglicht eine rechtzeitige Diagnose. Der Test kann unabhängig von der letzten Mahlzeit der Patientin durchgeführt werden. Der diagnostische 75-g-oGTT schließt sich bei auffälligem Test an. Generell ist eine Blutglukosebestimmung aus dem venösen Plasma notwendig, die Bestimmung kapillar

aus dem Handmessgerät ist diagnostisch zu ungenau. Die Kosten werden von den Krankenkassen getragen. Bei der Diagnose Gestationsdiabetes sollte die Patientin an eine diabetologische Schwerpunktpraxis überwiesen werden und auch in einer diabetologisch erfahrenen Klinik entbinden.

Literatur

Die Literatur kann bei der Autorin angefordert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. med. Anna Hofelich, München
anna.hofelich@gmx.de

Schwangerschaftserbrechen

Schwangerschaftsbedingte Übelkeit und Erbrechen treten in 50–90 % aller Schwangerschaften auf. Sie sind in milder Form im 1. Trimenon als physiologisch anzusehen (1). Übermäßiges Erbrechen während der Schwangerschaft, die sogenannte Hyperemesis gravidarum, betrifft ca. 0,3–2 % aller Schwangerschaften (2). Die Hyperemesis ist gekennzeichnet durch persistierendes Erbrechen (häufiger als fünfmal am Tag), eine Gewichtsabnahme von mehr als 5 % des Körpergewichts, eine Ketonurie, in extremen Fällen eine Elektrolytverschiebung und Dehydratation (3).

Mihaljevic, C.
Kuschel, B.

Pathogenese und Risikofaktoren

Die Pathogenese der Emesis und Hyperemesis gravidarum ist letztendlich ungeklärt. Psychologische Störungen werden diskutiert: Stress und emotionale Anspannung, aber auch Somatisierungsstörungen können übermäßiges Erbrechen induzieren (4). Hormonelle Umstellungen, wie hohe humane Choriogonadotropin(hCG)-Produktionen, hohe Östrogen- und Progesteronwerte werden mit vermehrter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang gebracht (5). Das hCG interagiert mit dem TSH-Rezeptor und stimuliert die Schilddrüse. TSH ist typischerweise in der Frühgravidität supprimiert. Eine Differenzialdiagnose zur Hyperthyreose und zum Morbus Basedow kann anamnestisch und klinisch gestellt werden, in unklaren Fällen durch wiederholte T4- und TSH-Messungen nach der 20. Schwangerschaftswoche (6). Es zeigte sich, dass eine chronische Helicobacter-pylori-Infektion übermäßige Übelkeit und Erbrechen begünstigen kann (7). Daneben gilt eine herabgesetzte gastrointestinale Motilität als möglicher Einflussfaktor auf die Entstehung der Hyperemesis gravidarum (1).

Zusätzliche Risikofaktoren für Hyperemesis sind Adipositas, Mehrlingsgravidität, Trophoblasterkrankungen, Nulliparität und Hyperemesis in der vorherigen Schwangerschaft (8). Die klinische Symptomatik ist häufig unspezifisch. Die Hyperemesis ist als Ausschlussdiagnose zu sehen. Wichtige Differenzialdiagnosen sind Appendizitis, Gastroenteritis, Hepatitis, metabolische Erkrankungen wie Morbus Addison, Hyperthyreose, Porphyrie und vestibuläre Störungen (8).

Allgemeine Maßnahmen

Die Therapie von schwangerschaftsbedingter Übelkeit und Erbrechen liegt in einem multimodalen Ansatz. Mit Modifikation von Ernährung und Ernährungsverhalten sowie Lifestyle-Interventionen ist häufig schon eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Hierbei ist zu beachten, dass Nahrung in kleinen Portionen (z. B. sechs- bis achtmal über den Tag verteilt) und langsam eingenommen werden sollte (9). Die Schwangere sollte Hungergefühl vermeiden, denn dies kann wiederum zur Verschlechterung der Übelkeit führen. Mahlzeiten sollten protein- und kohlenhydratreich, aber fett- und säurearm sein. Auf stark gewürzte oder zu süße Speisen sollte verzichtet werden. Getränke sollten vor allem zwischen den Mahlzeiten in kleinen Schlucken eingenommen werden. Besonders gut geeignet erweisen sich kalte, klare Getränke wie Limonaden oder isotonische

Getränke, aber auch Pfefferminztee.

Neben der Umstellung des Ernährungsverhaltens sollte auch auf die Vermeidung möglicher Triggerfaktoren wie Gerüche, Hitze, Feuchtigkeit, Lärm u. a. geachtet werden (8).

Durch Akupressur am Handgelenk (Pericardium 6) konnte kein statistisch signifikanter Effekt in der Symptomverbesserung im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Dennoch empfinden viele Betroffene Akupunktur und Akupressur als hilfreich (10). Des Weiteren kann psychologische und psychosomatische Unterstützung zur Symptomlinderung beitragen.

Die Einnahme von Ingwer, z. B. in Form von Tee, konnte im Vergleich zur Einnahme eines Placebos einen positiven Effekt auf Übelkeit und Erbrechen erzielen, ohne unerwünschte Nebenwirkungen beim Feten hervorzurufen (10).

Medikamentöse Therapie

Ein wichtiger Bestandteil ist Pyridoxin (Vitamin B6): Es konnte gezeigt werden, dass durch Einnahme von Pyridoxin die leichte bis mittelgradige Übelkeit verbessert, nicht jedoch das Erbrechen reduziert wird (11). Üblicherweise wird Pyridoxin mit einem weiteren antiemetischen Medikament (Antihistaminikum, Anticholinergikum oder Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten) kombiniert (8).

Antiemetische Medikamente verringern Übelkeit und Erbrechen in der Frühgravidität. Deshalb kommt die antiemetische Pharmakotherapie in niedriger Dosierung auch in der ambulanten Betreuung zum Einsatz (8). Gängige Antiemetika (Antihistaminika und Prokinetika) zeigten bei begrenzter Anwendungsdauer eine gute Verträglichkeit und ein geringes Nebenwirkungsprofil. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst (12).

Tabelle 1: Antiemetika und ihre Dosierung (8)

FDA-Kategorie*	Wirkstoff	Dosierung
A	Pyridoxin (Vitamin B6)	20 mg p.o. 3 x täglich
	Doxylamin	morgens 12,5 mg p.o. mit 10 mg Pyridoxin p.o., abends 25 mg p.o. (in Deutschland nicht zur Behandlung des Schwangerschaftserbrechens zugelassen)
B	Dimenhydrinat (z. B. Vomex A®)	62 mg i.v. 2 x täglich; 50 mg p.o. 3–4 x täglich; Supp. 1 x täglich
	Diphenhydramin (z. B. Emesan®)	25–50 mg i.v. oder p.o. alle 6–8 Stunden
	Meclozin (z. B. Peremesin®)	25–100 mg p.o. 2–4 x täglich; Supp. 1 x täglich
	Metoclopramid (z. B. Paspertin®)	10 mg p.o. 3 x täglich
	Ondansetron (z. B. Zofran®)	2–4 mg i.v. alle 6–8 Stunden
C	Promethazin (z. B. Atosil®)	12,5–25 mg p.o. oder i.v. bis 6 x täglich
	Prochlorperazin (z. B. Niopodal®)	40–60 mg täglich p.o.
	Ingwer	oral 1–4 g täglich auf mehrere Gaben verteilt

* FDA-Kategorie:

A – kontrollierte Studien haben kein Risiko für den Feten ergeben; **B** – keine Evidenz für Risiken beim Feten; **C** – unzureichende oder keine Studien zum Risiko beim Menschen, der potenzielle Nutzen des Arzneistoffes rechtfertigt jedoch die Anwendung während der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken

Antihistaminika (mit z. T. anticholinergem Wirkung) wie Dimenhydrinat (z. B. Vomex A®) oder Diphenhydramin (z. B. Emesan®) werden in Deutschland primär zur Behandlung des Schwangerschaftserbrechens eingesetzt. Sie zeigten sich in placebokontrollierten Studien als überlegen (8). Eine vorübergehende Einnahme im 1. Trimenon wird als unbedenklich angesehen. Sie sollten nicht bei drohender Frühgeburt und in den letzten vier Wochen vor der Geburt eingesetzt werden, da ein kontraktionsfördernder Effekt beschrieben ist (13).

Doxylamin, ein Antihistaminikum der 1. Generation und kompetitiver H₁-Rezeptorantagonist, gehört zu den Mitteln der Wahl, obwohl es in Deutschland nicht zur Behandlung des Schwangerschaftserbrechens zugelassen ist. In angelsächsischen Ländern wird es in der Regel in der Kombination mit Pyridoxin empfohlen (10).

Der H₁-Rezeptorantagonist Meclozin ist Mittel der Wahl, wird aber in Deutschland nicht mehr produziert. Die lange Markterfahrung und mehrere große epidemiologische Studien mit vielen tausend untersuchten Schwangerschaften haben keine teratogene Wirkung gezeigt (14).

Der Dopamin-D₂-Rezeptorantagonist Metoclopramid (z. B. Paspertin®) wird aufgrund seiner motilitätsfördernden Wirkung gerne eingesetzt. Eine Studie konnte zeigen, dass sich bei Patientinnen, die Metoclopramid erhielten, Übelkeit und Erbrechen deutlicher verbesserten – verglichen mit der Placebogruppe (15). Auf eine zeitlich begrenzte Einnahme von Metoclopramid ist aufgrund der Gefahr von extrapyramidalen Nebenwirkungen mit Bewegungsstörungen zu achten. Auch können ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod auftreten. Die EMA hat daher die Zulassung geändert. Die maximalen Dosen wurden auf 30 mg/Tag herabgesetzt. Die Behandlung sollte eine Woche nicht überschreiten. Es ist kontraindiziert bei Verlängerung der QTc-Zeit. Einzelheiten sind in der Drug Safety Mail 2014-21 der AkdÄ und im dazugehörigen Rote-Hand-Brief zu finden: (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2014-21.html>).

Bei Therapieversagen mit den gängigen, bereits aufgeführten Antiemetika kann der selektive 5HT₃-Antagonist Ondansetron eingesetzt werden (16). Ondansetron und Metoclopramid sind ähnlich effektiv. Ondansetron ist nebenwirkungsärmer, aber auch wesentlich teurer (17).

Bei Sodbrennen, Reflux oder Helicobacter-pylori-Infektion kann die zusätzliche Gabe eines H₂-Rezeptorblockers (z. B. Ranitidin) zur Symptomverbesserung beitragen (18).

Stationäre Therapie

Patientinnen mit schwerer Hyperemesis gravidarum, Elektrolytentgleisung und Dehydratation müssen stationär behandelt werden. Primärmaßnahmen stellen Nahrungskarenz sowie eine suffiziente Flüssigkeitssubstitution dar. Neben Volumengabe mithilfe von elektrolytreicher Lösung (z. B. Ringer-Lactat) sollten Vitamine (insbesondere Vitamin B1 (Thiamin), Vitamin B6 (Pyridoxin) und Vitamin C) und Kohlenhydrate (z. B. mithilfe von Glukoselösung) verabreicht werden (8). Elektrolytentgleisungen werden durch gezielte Substitution der fehlenden Elektrolyte in Form von Infusionen langsam und vorsichtig ausgeglichen. Falls ein langsamer enteraler Nahrungsaufbau nicht möglich ist, kann eine parenterale Ernährung in Erwägung gezogen werden. Wenn die orale Einnahme antieme-

tischer Medikamente nicht möglich ist, sollte die Gabe intravenös erfolgen. Bei therapieresistentem Verlauf ist der Einsatz von Kortikosteroiden (z. B. Methylprednisolon oder Hydrocortison) jenseits der 10. Schwangerschaftswoche oft hilfreich. Ein gering erhöhtes Risiko für fetale Malformationen (Lippenspalte) scheint bei Gabe vor der 10. Schwangerschaftswoche zu bestehen (19).

Generell erfolgt die antiemetische Therapie so lange, bis die Patientin mindestens eine Woche asymptomatisch ist, dann kann sie langsam abgesetzt werden.

Prognose für Mutter und Kind

Frauen mit Übelkeit und Erbrechen haben in der Frühgravidität eine niedrigere Abortrate (8). Mit und ohne antiemetische Therapie zeigten Kinder von betroffenen Frauen kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen (20).

Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum dagegen haben durch das starke Erbrechen ein erhöhtes Risiko für ösophageale Komplikationen, Präeklampsie und fetale Wachstumsretardierung (20). Sehr selten kann es zu peripheren Neuropathien durch Vitamin-B6- und -B12-Mangelscheinungen sowie bei Vitamin-B1-Mangel zur Entwicklung einer Wernicke-Enzephalopathie kommen (6;21).

Fazit

Die Pathogenese der Emesis gravidarum ist weitgehend ungeklärt. Mit der Änderung von Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil ist in leichten Fällen mit Symptomverbesserung zu rechnen. Alternative Ansätze wie Akupressur und Ingwer können einen positiven Effekt auf die Übelkeit ausüben. Medikamentöse Optionen

sind – solange die Hyperemesis nicht zur Dehydratation oder Elektrolytentgleisung geführt hat – ambulant einsetzbar. Bei schweren Fällen der Hyperemesis sind die stationäre Aufnahme und eine intravenöse medikamentöse Therapie indiziert.

Literatur

Die Zahlen im Text verweisen auf das Literaturverzeichnis, das von den Autorinnen angefordert werden kann.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

Dr. med. Charlotte Mihaljevic, München
charlotte.bruse@gmail.com

PD Dr. med. Bettina Kuschel, München

Die Trigeminusneuralgie – der Stand der Therapie heute

Klinik

Die Trigeminusneuralgie ist eine seltene und vermutlich zu häufig diagnostizierte Störung, die bei betroffenen Patienten zu einer dramatischen Reduktion der Lebensqualität führen kann. Klinisch zeichnet sie sich durch blitzartig einschießende, sehr kurze und intensive Schmerzattacken im Versorgungsgebiet eines oder mehrerer Trigeminusäste aus. Die Attacken dauern typischerweise wenige Sekunden, selten bis zu zwei Minuten. Sie werden häufig durch Sprechen, andere Mundbewegungen oder Berührung im Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus ausgelöst, können aber auch spontan auftreten. Am häufigsten sind der 2. und 3. Trigeminusast betroffen, die Schmerzen strahlen dann in die Wange bzw. in das Kinn aus. Zwischen den Attacken besteht meist Schmerzfreiheit, bei längerem Verlauf kann jedoch ein dumpfer Schmerz persistieren. Während der Attacken können häufig Kontraktionen der ipsilateralen Gesichtsmuskulatur beobachtet werden, daher auch die Bezeichnung „Tic douloureux“. Bei der klassischen Trigeminusneuralgie ist der neurologische Befund ansonsten unauffällig. Ein episodischer Verlauf ist typisch, Phasen mit hoher Attackenfrequenz können von längeren beschwerdefreien Intervallen abgelöst werden. Insgesamt neigt die Störung jedoch zu einer Progredienz der Frequenz und Intensität der Attacken.

von Brevern, M.

Pathophysiologie

Die „klassische Trigeminusneuralgie“ ist der Prototyp einer durch eine neurovaskuläre Kompression verursachten paroxysmalen Störung. Dabei wird angenommen, dass ein Blutgefäß – zumeist eine Kleinhirnarterie – durch Druck auf den Trigeminusnerv am Austritt aus dem Hirnstamm eine fokale Demyelinisierung verursacht, die zu unphysiologischen Aktionspotenzialen führt. Der einzige sicher belegte Risikofaktor ist ein höheres Lebensalter. In etwa 15 % der Fälle liegt eine „symptomatische Trigeminusneuralgie“ vor, der ein Tumor im Kleinhirnbrückenwinkel, eine Multiple Sklerose oder ein lakunärer Hirnstamminfarkt zugrunde liegt.

Diagnose

Die Diagnose beruht auf der typischen Anamnese. Warnsymptome, die auf eine symptomatische Trigeminusneuralgie hinweisen können, sind ein sensibles Defizit im Gesicht, eine einseitige Hyperakusis oder vestibuläre Störung, Manifestation vor dem 50. Lebensjahr, bilaterale Schmerzattacken, Dauerschmerzen bereits in der frühen Erkrankungsphase und mangelndes Ansprechen auf eine adäquate medikamentöse Therapie. Bei diesen Symptomen sollte eine zerebrale MRT mit Dünnschichtung des Hirnstamms durchgeführt werden. Bei der klassischen Trigeminusneuralgie ist eine zerebrale Bildgebung dagegen nicht zwingend erforderlich.

Therapie

Insgesamt ist die Datenlage der medikamentösen und invasiven Therapie der Trigeminusneuralgie unbefriedigend (1;2). Es liegen nur sehr wenige kontrollierte Studien vor, die zudem methodische Mängel aufweisen. Die Bewertung der invasiven Therapien ist im Wesentlichen auf Fallserien angewiesen. Initial wird stets eine prophylaktische Pharmakotherapie eingeleitet, die langfristig eingenommen wird und in Phasen der Exazerbation angepasst werden muss.

Medikamentöse Therapie

Carbamazepin hat die beste Datenbasis, ist als einziges Präparat in Deutschland zur Behandlung der Trigeminusneuralgie zugelassen und sollte daher zunächst verordnet werden. Die Aufdosierung erfolgt langsam mit einem retardierten Präparat (Einnahme zweimal täglich), bis die gewünschte Reduktion der Attacken oder die Nebenwirkungsgrenze erreicht ist. Oft ist eine Tagesdosis von 600–800 mg zunächst ausreichend. Bei 70 % der Patienten führt Carbamazepin initial zu einem Sistieren der Attacken (2). Zentral-nervöse Nebenwirkungen (Schwindel, Benommenheit, Gangataxie) können insbesondere bei älteren Patienten die Therapie mit Carbamazepin limitieren. Seltener sind allergische Hautreaktionen, Blutbildveränderungen und Hepatotoxizität Grund für ein Absetzen. Wichtig ist es auch, die pharmakologischen Interaktionen von Carbamazepin zu beachten, das als Enzyminduktor zum Beispiel den hepatischen Abbau von Vitamin-K-Antagonisten beschleunigt.

Wenn Carbamazepin prinzipiell wirksam ist, aber nicht vertragen wird, bietet sich ein Wechsel auf Oxcarbazepin (Apydan® exten, Trileptal®, Generika) an. Dieses ist ein Derivat des Carbamazepins mit vergleichbarer Wirkung und bietet den Vorteil geringerer zentralnervöser Nebenwirkungen und pharmakologischer Interaktionen. Allerdings erfolgt die Therapie off-label und es muss die häufige Entwicklung einer Hyponatriämie unter Oxcarbazepin beachtet werden. Die Umstellung kann im Verhältnis Carbamazepin : Oxcarbazepin von 1 : 1,5 erfolgen, bei sehr hoher Dosierung empfiehlt es sich, zunächst 1 : 1 umzustellen und dann anzupassen.

Kleine, singuläre Studien sprechen dafür, dass die Wirksamkeit des Myotonolytikums Tizanidin (Sirdalud®) und des Neuroleptikums Pimozid (Orap®) der des Carbamazepins ebenbürtig ist (3). Weitere Antiepileptika, die sich als wirksam erwiesen haben, sind Lamotrigin, Gabapentin und Pregabalin. Außerdem können Baclofen, Clonazepam, Opioide und die Antiepileptika Phenytoin und Topiramate eingesetzt werden. Nicht alle der genannten Stoffe sind für die Behandlung von Neuralgien und neuropathischen Schmerzen zugelassen. Daher empfiehlt es sich, die Fachinformation zu beachten und gegebenenfalls zu prüfen, ob die Voraussetzungen für den Off-Label-Use gegeben sind. Erfahrungsgemäß sind nichtsteroidale Antirheumatika bei der Trigeminusneuralgie unwirksam.

Bei einer Exazerbation der Trigeminusneuralgie kann eine rasche Intensivierung der medikamentösen Therapie erforderlich werden. Dabei müssen häufig auch temporäre Nebenwirkungen in Kauf genommen werden, die von den meisten Patienten um den Preis der raschen Linderung toleriert werden. Für eine schnelle Aufdosierung von Carbamazepin

bietet sich die Applikation als Saft an, der rasch resorbiert wird. Alternativ kann eine intravenöse Applikation von Phenytoin erfolgen. Phenytoin ist allerdings aufgrund seines Nebenwirkungsprofils zur Dauertherapie weniger geeignet und sollte nach klinischer Besserung möglichst abgesetzt oder durch ein anderes Präparat ersetzt werden. Gelegentlich können Phasen der Exazerbation nur mit einer Polypharmakotherapie beherrscht werden.

Invasive Therapie

Die Wirksamkeit einer initial zufriedenstellenden medikamentösen Behandlung kann im Verlauf nachlassen, so dass eine invasive Therapie erforderlich wird. Die Vielzahl von beschriebenen operativen und destruierenden Verfahren zur Therapie der Trigeminusneuralgie erscheint auf den ersten Blick verwirrend. Es ist daher sinnvoll, diese Therapien in zwei Gruppen einzuteilen: ablativ und nichtablativ.

Die ablativen Verfahren sind minimalinvasiv, können in Kurznarkose durchgeführt werden und sind mit einem sehr geringen periprozeduralen Risiko behaftet. Neben der Thermoablation stehen die Glyzerinrhizolyse als chemisches und der Ballonkatheter als mechanisches Verfahren zur Verfügung. Der Zugang erfolgt in Kurznarkose unter Durchleuchtungskontrolle perkutan mit einer Nadel über das Foramen ovale. Der wesentliche Nachteil der ablativen Verfahren ist, dass sie eine irreversible Läsion des Nervus trigeminus in Kauf nehmen und bei etwa der Hälfte der Patienten zu einer Sensibilitätsstörung im Gesicht führen, die mit dauerhaften Parästhesien einhergehen kann. Die Anaesthesia dolorosa ist eine relevante Komplikation, die bei 4 % der perkutanen Eingriffe auftritt und sich durch dauerhafte, sehr intensive, brennende Schmerzen im Bereich der fazialen Sensibilitätsstörung auszeichnet. Wenn eine sensible Störung der Kornea vorliegt, ist zusätzlich das Risiko einer Keratitis erhöht. Als alternatives ablatives Verfahren kann der Nervus trigeminus in einer einmaligen Sitzung an der Eintrittszone in den Hirnstamm mittels Gamma-Knife bestrahlt werden. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen perkutanen Verfahren führt die stereotaktische Bestrahlung erst nach einer Latenz von mehreren Wochen zu einer Reduktion der Schmerzattacken. Sensible Störungen und die gefürchtete Anaesthesia dolorosa treten vermutlich ebenso häufig wie bei den perkutanen Verfahren auf.

Das einzige nichtablativ Verfahren, die mikrovaskuläre Dekompression des Nervus trigeminus, erhält die anatomische und meist auch die funktionale Integrität des Nervus trigeminus. Das Risiko einer Sensibilitätsstörung ist daher mit 5–10 % deutlich geringer als bei den ablativen Verfahren (4). Bei dieser Operation wird ein Blutgefäß aufgesucht, das Kontakt zum Nervus trigeminus hat, und zwischen dem Gefäß und dem Nerven ein Teflon-Schwämmchen oder anderes Material fixiert. Der entscheidende Nachteil ist, dass es sich um eine neurochirurgische Operation im Kleinhirnbückenwinkel mit einer Mortalitätsrate von bis zu 0,5 % handelt. Relevante Komplikationen sind intrakranielle Hämatomate, Hirninfarkte und Liquorrhö, die bei bis zu 4 % der Operationen auftreten. Eine ipsilaterale Hörstörung ist mit bis zu 10 % die häufigste permanente Komplikation (1).

Einen direkten Vergleich der Wirksamkeit invasiver Verfahren erlaubt die Studienlage nicht. Beobachtungsstudien sprechen aber dafür, dass die mikrovaskuläre Dekompression die höchste Erfolgsquote hinsichtlich Reduktion von Schmerzen hat und dass die

Wirkung länger anhält als bei den ablativen Verfahren. Die Rate der beschwerdefreien Patienten beträgt nach einem Jahr über 80 %, nach drei Jahren 75 % und nach fünf Jahren 73 %. Bei den ablativen Verfahren sind nach drei Jahren dagegen nur noch 52–64 % der behandelten Patienten beschwerdefrei (1).

Fazit

Die Initiierung einer Therapie der Trigeminusneuralgie ist einfach, da zunächst Carbamazepin als Medikament der ersten Wahl eingesetzt wird, alternativ Oxcarbazepin. Bei einem Versagen der medikamentösen Therapie der ersten Wahl stehen zahlreiche Alternativen mit geringerer Evidenz zur Verfügung. Invasive Verfahren sind indiziert, wenn die Attacken konservativ nicht mehr

beherrschbar sind. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Techniken müssen individuell mit dem Patienten abgewogen werden. Das am wenigsten invasive Verfahren ist die stereotaktische Bestrahlung, das wirksamste die mikrovaskuläre Dekompression des Nervus trigeminus.

Literatur

- 1 Gronseth G, Cruccu G, Alksne J et al.: Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71: 1183-1190.
- 2 Zakrzewska JM, Linskey ME: Trigeminal neuralgia. *BMJ* 2014; 348: g474.
- 3 Zhang J, Yang M, Zhou M et al.: Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD004029.
- 4 Zakrzewska JM, Coakham HB: Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: update. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 296-301.

Interessenkonflikte

Der Autor ist Mitgründer der pharmakritischen Initiative „NeurologyFirst“.

PD Dr. med. Michael von Brevern, Berlin
von.brevern@park-klinik.com

Helicobacter-pylori-Eradikation zur Vorbeugung des Magenkrebses?

Höffler, D.

Weltweit sterben etwa 1 Million Menschen jährlich an Magenkrebs (1). Hiervon werden etwa 700.000 einer Infektion durch *Helicobacter pylori* zugeordnet. Insgesamt nimmt jährlich die Anzahl der Magenkrebskrankungen um etwa 2 % ab, wobei die Ursachen hierfür multifaktoriell sind (verbesserte Hygiene u. a.).

2012 wurde eine placebokontrollierte Studie veröffentlicht, die bei 3365 randomisierten Patienten mit nachgewiesenem *H. pylori* zeigte, dass durch eine Eradikation des Keimes eine Reduktion des Magenkrebsrisikos möglich ist. Während bei der Kontrollpopulation 4,6 % an Magenkrebs erkrankten, waren es in der Behandlungsgruppe nur 3 % (Odds Ratio 0,61; 95 % CI 0,38–0,96) (2). Eine Kohortenstudie an den Bewohnern der zu Taiwan gehörenden Matsu-Inseln untersuchte die Effekte einer *H.-pylori*-Eradikation an 4000 Teilnehmern eines Präventionsprogramms in einem Vergleich der Zeiträume 1995–2003 und 2004–2008. Die Magenkarzinominzidenz konnte um 25 %, die Ulkuskrankheit um 67 % gesenkt werden (3). Eine Metaanalyse, die sechs Arbeiten mit Randomisierung bei insgesamt 3294 asymptomatischen Erwachsenen einschloss, kam ebenfalls zu einem statistisch signifikanten Ergebnis (2,4 % in der Kontrollgruppe, 1,6 % in der Behandlungsgruppe, Relative Risk 0,66 (95 % CI 0,46–0,95) (4).

So statistisch abgesichert diese Ergebnisse sind, ergeben sich bei genauer Betrachtung doch erhebliche Spielräume für das ärztliche Ermessen. Rechnet man nämlich bei der zuerst zitierten Arbeit die NNT (number needed to treat) aus, so kommt man auf 63. Bei der Metaanalyse ergibt sich 125. Dies heißt, dass 63 bzw. 125 Patienten behandelt werden müssen, um eine Person vor dem Magenkrebs zu retten. Dies lässt die Indikation aus rein prophylaktischer Sicht als fraglich erscheinen, wenn auch durch die Beseitigung des *H. pylori* in den Behandlungsgruppen die Zahl der Ulcera und der Dyspepsien gemindert wurde. Immerhin können die Ergebnisse Grund sein, im Zweifelsfall, also z. B. bei funktioneller Dyspepsie (5), die Indikation großzügig zu stellen. Gegen die Behandlung ist anzuführen, dass alle Antibiotika zu Resistenzen des *H. pylori* sowie anderer Bakterien der Körperflora führen können mit Entwicklung z. B. multiresistenter, gramnegativer Bakterien (MRGN) oder der Begünstigung einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhoe (6). Weiterhin ist ein Erfolg nur in ca. 80 % der Fälle zu verzeichnen. Patienten müssen dann die evtl. mit Durchfällen und anderen UAW belastete Therapie wiederholen oder die Sache ergebnislos abbrechen. Die Ergebnisse wurden im Übrigen allein an asiatischen Patienten erhoben, die anderen Essgewohnheiten unterliegen und zum Teil eine deutlich höhere Magenkarzinominzidenz aufweisen.

Der Nachweis des *H. pylori* und die Kontrolle nach der Therapie sind durch den Stuhltest (7) sehr erleichtert. Packungen zur Eigenkontrolle sind heute schon über das Internet erhältlich. Bezüglich der Durchführung der Eradikation sei auf (8) verwiesen.

Fazit

Statistisch gesehen ist die Eradikation des *H. pylori* eine effektive Maßnahme zur Prävention des Magenkrebses. Betrachtet man allerdings die NNT (number needed to treat), die zwischen 63 und 125 liegt, und den Umstand, dass die Behandlung nicht immer zum Ziel führt und nicht komplikationsfrei sein muss, ergibt sich ein weiter ärztlicher Ermessensspielraum. Neben

der gesicherten Indikation zur Eradikation bei *H.-pylori*-positivem Ulkus und MALT-Lymphom kann auch bei *H.-pylori*-positiven Personen mit dyspeptischen Beschwerden oder positiver Familienanamnese für Magenkarzinome die Indikation zur Eradikationsbehandlung anhand der vorgestellten Daten diskutiert werden (9).

Literatur

- 1 Herrero R, Parsonnet J, Greenberg ER: Prevention of gastric cancer. *JAMA* 2014; 312: 1197-1198.
- 2 Ma JL, Zhang L, Brown LM et al.: Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 488-492.
- 3 Lee YC, Chen TH, Chiu HM et al.: The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676-682.
- 4 Ford AC, Forman D, Hunt RH et al.: *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g3174.
- 5 Madisch A: *Helicobacter-pylori*-Eradikation bei funktioneller Dyspepsie. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 7-8.
- 6 Wagenlehner F, Stower-Hoffmann J, Schneider-Brachert W et al.: Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of resistance of *Escherichia coli* to fluoroquinolones in urology. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 207-211
- 7 Athmann C, Manns P: Kontrolle nach der Eradikations-therapie des *Helicobacter pylori*. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2003; 30: 22-23.
- 8 Selgrad M, Malfertheiner P: Behandlung der *Helicobacter-pylori*-Infektion. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2009; 36: 75-78.
- 9 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al.: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Sturzgefahr und Medikamente

Zieschang, M.

Ältere Menschen stürzen oft. Dies erhöht Morbidität und Behinderungen. Sie nehmen gleichzeitig auch viele Medikamente ein. Medikamente, die mutmaßlich zur Sturzgefahr beitragen, werden in verschiedenen Listen aufgezählt (1;2).

Welche dieser Medikamente können in der Versorgungsrealität mit dieser Sturzgefahr besonders in Zusammenhang gebracht werden?

In einer Fall-Kontroll-Studie (3) gingen schwedische Autoren dieser Frage nach: 64.399 Patienten im Alter über 65 Jahren, die zwischen März 2006 und Dezember 2009 in einem schwedischen Krankenhaus wegen einer Sturzverletzung mindestens eine Nacht stationär aufgenommen wurden, und vier nach Geschlecht, Geburtsdatum und Wohnort gematchte Kontrollgruppen wurden auf ihre Medikation untersucht. Ausgewählt wurden die nach ATC-Code bestimmten 20 meistverordneten Medikamente in Schweden, deren Rezepte bis 30 Tage vor Sturzdatum eingelöst wurden (siehe Tabelle 1). Der Zusammenhang mit dem Sturz wurde mit Odd Ratios und logistischer Regression untersucht. Das Sturzrisiko erhöhten 10 der 20 am häufigsten verschriebenen Medikamente. Darunter erhöhten Opioide und Antidepressiva das Sturzrisiko besonders, während kardiovaskuläre Medikamente keinen Einfluss oder sogar einen protektiven Effekt auf die Häufigkeit von Stürzen hatten. Einzig Schleifendiuretika aus dieser Gruppe erhöhten das Risiko.

Die positive Assoziation zwischen Sturzrisiko und einem Medikament heißt natürlich noch nicht zwingend, dass dieses auch die Ursache ist. So können die Erkrankungen, wegen denen diese Medikamente gegeben werden, die Ursache sein: Antithrombotische Medikamente werden oft wegen eines apoplektischen Insultes verordnet und gerade vorangegangene Schlaganfälle erhöhen das Risiko zu stürzen. Außerdem wird das Blutungsrisiko erhöht, was die Wahrscheinlichkeit steigert, dass die Patienten wegen eines Sturzes stationär aufgenommen werden.

Kalzium könnte ebenfalls wegen Osteoporose verordnet worden sein und so mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen.

Interessanterweise hatten die meisten kardiovaskulären Medikamente eher einen protektiven Effekt. Auch Antidiabetika erhöhten das Sturzrisiko nicht, was man wegen der möglichen Hypoglykämien vielleicht vermutet hätte.

Die Studie hat eine hohe Teilnehmerzahl und stellt die Versorgungsrealität sehr gut dar. Die tatsächlich eingenommene Medikation wurde aber nicht überprüft, sondern nur Verschreibungen gezählt; dies auch ohne frei verkäufliche Selbstmedikation. Dennoch: Medikamente von eingelösten Rezepten werden wahrscheinlich eher eingenommen als Medikamente, die nur auf einem Plan stehen, der schon lange nicht mehr auf Aktualität überprüft wurde.

Compliance, Komedikation und die Indikation zur Verordnung konnten nicht betrachtet werden.

Tabelle 1: Nach Medikamentenanzahl adjustierte Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall nach (3)

Medikamente (ATC Code)	Männer	Frauen
Keine oder verminderte Sturzgefahr		
Lipidsenker C10A	0,63 (0,54–0,75)	0,65 (0,57–0,74)
AT-II-Antagonisten C09C	0,66 (0,53–0,83)	0,76 (0,65–0,87)
Selektive Kalziumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung C08C	0,67 (0,57–0,78)	0,72 (0,65–0,80)
Östrogene G03C	–	0,70 (0,63–0,78)
Betablocker C07A	0,77 (0,70–0,84)	0,89 (0,84–0,95)
ACE-Hemmer C09A	0,77 (0,67–0,88)	0,87 (0,78–0,97)
Antidiabetika exkl. Insuline A10B	0,93 (0,85–1,01)	1,05 (0,98–1,13)
Low-Ceiling-Diuretika, Thiazide C03A	0,99 (0,83–1,18)	0,83 (0,75–0,91)
Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika M01A	0,99 (0,87–1,13)	1,14 (1,04–1,24)
Schilddrüsenpräparate H03A	1,07 (0,83–1,40)	1,04 (0,94–1,16)
Erhöhte Sturzgefahr		
Antithrombotische Medikamente B01A	1,17 (1,12–1,22)	1,17 (1,13–1,21)
Medikamente gegen peptische Ulzera und Refluxösophagitis A02B	1,21 (1,14–1,29)	1,13 (1,09–1,18)
Mittel gegen Obstipation A06A	1,23 (1,13–1,34)	1,07 (1,00–1,13)
Kalzium A12A	1,27 (1,09–1,47)	1,24 (1,18–1,31)
Schleifendiuretika C03C	1,32 (1,22–1,44)	1,14 (1,08–1,20)
Vitamin B12 und Folsäure B03B	1,54 (1,42–1,68)	1,30 (1,22–1,37)
Andere Analgetika und Antipyretika N02B	1,74 (1,57–1,94)	1,22 (1,14–1,30)
Hypnotika und Sedativa N05C	1,76 (1,61–1,93)	1,21 (1,14–1,29)
Antidepressiva N06A	2,26 (1,95–2,62)	1,76 (1,61–1,93)
Opioide N02A	2,30 (2,09–2,53)	2,00 (1,87–2,12)

Fazit

Insbesondere Opioide, Antidepressiva, Hypnotika und Sedativa haben eine positive Korrelation zu Stürzen, die zu einer Krankenhausaufnahme führen. Dies sollte

bei der Verordnung bedacht und gegen die sicherlich auch vielen positiven Effekte dieser Medikamente abgewogen werden.

Literatur

- 1 Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al.: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003; 163: 2716-2724.
- 2 Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA: Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. Dtsch Arztebl 2010; 107: 543-551.
- 3 Kuschel BM, Laflamme L, Moller J: The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people—a Swedish case-control study. Eur J Public Health 2014; Epub ahead of print.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Aktinische Keratosen – Diagnostik und Therapie

Heronimus, K.-C.

Hermes, B.

Durch das Erreichen eines höheren Lebensalters und vermehrte Freizeitaktivitäten steigt die Anzahl der Patienten mit UV-Licht-bedingten Hautveränderungen deutlich an. Häufigstes Zeichen einer chronischen Lichtschädigung sind dabei die aktinischen Keratosen (AK), histologisch in der fortgeschrittenen Ausprägung einem plattenepithelialen Carcinoma in situ entsprechend. Für Deutschland wird von einer Prävalenz von 6–15 % der Bevölkerung ausgegangen.

In der Literatur setzt sich vermehrt auch die Bezeichnung KIN (keratinozytäre intraepitheliale Neoplasie) durch, analog zu Veränderungen an anderen Plattenepithelien (CIN – cervical, PIN – penil, AIN – anal). Diese wird je nach Ausprägung der Veränderungen in drei Grade eingeteilt.

Liegen mehrere AK dicht nebeneinander oder lassen sich einzelne Läsionen nicht mehr voneinander abgrenzen, wird von einer Feldkanzerisierung gesprochen. Häufig lassen sich die Veränderungen dann besser ertasten (wie „Sandpapier“) als sehen.

Als prädisponierende Faktoren für aktinische Keratosen gilt neben einem hellen Hautkolorit mit blondem oder rötlichem Haar und blauen Augen (Hauttyp I/II nach Fitzpatrick) hauptsächlich die kumulative UV-Exposition. Unter bestimmten Voraussetzungen kann eine AK als Berufserkrankung (BK 5103) anerkannt werden kann. Eine dauerhafte Immunsuppression z. B. bei organtransplantierten Patienten kann ebenfalls zu einem vermehrten Auftreten von AK führen, nicht selten zeigen diese ein aggressiveres Wachstumsmuster. Eine mögliche Assoziation mit humanen Papillomviren ist noch nicht abschließend geklärt.

Prädilektionsstellen sind alle lichtexponierten Areale („Sonnenterassen“), insbesondere die unbehaarte Kopfhaut (v. a. Männer), die Ohrhelices, Stirn, Nasenrücken, Wangen, die Unterlippe (Cheilitis actinica), auch Unterarme und Handrücken.

Die Diagnose erfolgt im Allgemeinen anhand von Anamnese, Klinik und typischem Tastbefund. Differenzialdiagnostische Überlegungen müssen andere epitheliale Tumoren (insbesondere Plattenepithelkarzinome, Basaliome), aber auch benigne Dermatosen wie Ekzeme und Mykosen berücksichtigen. Im Zweifelsfall sollte eine bioptische Sicherung erfolgen. Ca. 50 % der Plattenepithelkarzinome entwickeln sich aus AK, wobei davon ausgegangen wird, dass bis zu 20 % der Patienten mit Feldkanzerisierung innerhalb von zehn Jahren ein invasives Karzinom entwickeln.

Therapieoptionen

Prinzipiell lassen sich dabei läsionsgerichtete von flächengerichteten (Feldkanzerisierung) Therapien unterscheiden und neben chirurgischen physikalische, chemische und immunmodulierende Verfahren. Unabdingbar ist ein konsequenter UV-Schutz (Hut, langärmelige Hemden) sowie Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor. Da sich nicht vorhersehen lässt, welche Läsion sich zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom entwickeln wird, ist eine frühzeitige Therapie dieser Präkanzerosen ratsam. Ein Überblick über die Vielzahl an zurzeit verfügbaren Therapien wird im Folgenden dargestellt.

Chirurgische Verfahren

Die Exzision bietet sich bei Vorliegen nur einzelner Läsionen und/oder bei Verdacht auf invasives Wachstum an, bietet sie doch den großen Vorteil einer histologischen Aufarbeitung des Exzidats. Von Nachteil sind der höhere logistische Aufwand mit Notwendigkeit einer Lokalanästhesie und mögliche Risiken wie Wundinfektionen und Narbenbildung. Abwandlungen der klassischen Exzision stellen die Kürettage und das oberflächliche Abtragen mit dem Skalpell (Shave-Exzision) dar. Die histologische Beurteilung kann bei diesem Vorgehen nicht immer ein invasives Wachstum ausschließen.

Physikalische Verfahren

Physikalische Verfahren nutzen vor allem Kälte und Hitze zur Zerstörung der Läsionen. Vorteil ist die Möglichkeit der Behandlung größerer Areale (Feldkanzerisierung) und des geringeren Aufwands gegenüber einem operativen Eingriff. Zu beachten ist jedoch die fehlende Möglichkeit einer histologischen Beurteilung.

Bei der Kryotherapie kommt flüssiger Stickstoff im sogenannten offenen Sprühverfahren oder im Kontaktverfahren zum Einsatz, wo Metallsonden unterschiedlicher Größe von flüssigem Stickstoff umspült und direkt auf die Haut aufgesetzt werden. Sie bietet sich zur Anwendung einzelner Läsionen an. Nachteile der Therapie sind die fehlende Standardisierung hinsichtlich der Kontakt- bzw. Einwirkzeit, der Abstände und der Wiederholung der einzelnen Applikationen. Die Methode ist sehr abhängig von der Erfahrung des Anwenders. Patienten müssen über die Schmerzhaftigkeit der Behandlung, die Möglichkeit von lokalen Reaktionen bis zur Blasenbildung und die Möglichkeit einer Pigmentverschiebung (Hypopigmentierung durch kältebedingten Melanozytenuntergang) aufgeklärt werden.

Bei der Elektrosyklation erfolgt die Zerstörung des Gewebes durch Hochfrequenzströme. Vergleichbar mit den bereits genannten Verfahren fehlt auch hier die histologische Sicherung. Die Therapie kann schmerzhaft für den Patienten sein und bietet mögliche Nebenwirkungen wie Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen und Pigmentverschiebungen. Alle genannten Nachteile gelten in ähnlicher Art für ablativ Verfahren mittels Laser (Erbium-YAG-Laser, CO₂-Laser). Eine histologische Sicherung ist nicht möglich, das Verfahren kann schmerzhaft sein und bei zu tiefer Ablation Narben hinterlassen. Postinterventionelle Hypopigmentierungen können durch Zerstörung von Melanozyten ebenfalls auftreten. Die Rezidivrate soll höher als bei den vorherigen Therapieoptionen sein.

Die photodynamische Therapie (PDT) ist neben der läsion- vor allem zur feldbasierten Behandlung geeignet. Die verwendete 5-Aminolävulinsäure (Ameluz®) bzw. ihr Methylester Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (Metvix®) sind Vorläufer des lichtempfindlichen Protoporphyrin IX, welches sich relativ selektiv in Tumorzellen anreichert. Unter der Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlängen zerfällt der Photosensibilisator unter Ausbildung reaktiver Sauerstoffspezies, die zum Tumoruntergang führen. Der Photosensibilisator ist als Creme und an ein Pflaster (Alacare®) gebunden erhältlich und wird auf die zu behandelnden Areale bzw. Läsionen aufgetragen und anschließend lichtdicht abgedeckt. Bis zur Belichtung muss eine Einwirkzeit von ca. vier Stunden eingehalten werden. Die Patienten sind über Nebenwirkungen wie Schmerzen, Rötung und mögliche Blasenbildung aufzuklären. Posttherapeutische Hypo- oder Hyperpigmentierungen sind deutlich seltener als

bei den bisher beschriebenen Verfahren, die Rezidivhäufigkeit wird als geringer als bei den anderen Verfahren bewertet. Die Therapie zeigt einen großen Vorteil in der Möglichkeit der Behandlung größerer Areale bei Feldkanzerisierung. Neue Therapieansätze verfolgen die Möglichkeit einer „Daylight-PDT“. Nach ausreichend langer Anwendung des Lichtsensibilisators soll die Belichtung durch einen zwei- bis dreistündigen Aufenthalt im Freien erfolgen.

Chemische Verfahren

Bereits seit Ende der 1960er Jahre ist 5-Fluorouracil (5-FU, Efudix®) zur Behandlung von aktinischen Keratosen zugelassen. Das topisch verwendete Zytostatikum kann an einzelnen Läsionen, aber auch großflächiger aufgetragen werden. In der Zulassung wird eine zweimalige Anwendung pro Tag über zwei bis vier Wochen empfohlen. Das Präparat kann zu Brennen und Schmerzen führen. Weitere mögliche Nebenwirkungen umfassen neben Erythemen eine Hautschädigung bis zu Erosionen und Ulzerationen mit Abheilung unter Narbenbildung bzw. Hyperpigmentierung. Die Nebenwirkungen sind auf das Anwendungsgebiet beschränkt und bilden sich nach Beendigung der Therapie meist rasch zurück. In Kombination mit Salicylsäure ist 5-FU (Actikerall®) zur läsionsgerichteten Therapie als Lack erhältlich. Durch den keratolytischen Effekt der Salicylsäure wird eine bessere Penetration des Zytostatikums insbesondere bei dickeren, hyperkeratotischen AK erreicht. Die Anwendung erfolgt einmal täglich über sechs bis zwölf Wochen. Nebenwirkungen wie Rötung, Brennen und Schmerzen sind auf das Anwendungsgebiet beschränkt und meistens gering ausgeprägt.

Eine weitere topische Therapiemöglichkeit ist 3-prozentiges Diclofenac-Na in Hyaluronsäure-haltiger Gelgrundlage (Solaraze®). Die Anwendung erfolgt zweimal täglich über 90 Tage und sieht insbesondere die Behandlung größerer Flächen bei Feldkanzerisierung vor. Der noch nicht vollständig aufgeklärte Wirkmechanismus wird in der Hemmung der Enzyme Cyclooxygenase I und II (COX) und der daraus resultierenden Reduktion von Zellteilung und Angiogenese vermutet. Nebenwirkungen wie Brennen, Juckreiz und Rötung im Bereich der Applikation sind meist milde ausgeprägt und bilden sich im Anschluss an die Therapie schnell zurück. Kontaktsensibilierungen sind möglich und würden die weitere Anwendung verbieten.

Das aus der Wolfsmilch Euphorbia gewonnene Ingenolmebutat (Picato®) ist seit 2013 zur Behandlung aktinischer Keratosen zugelassen. In der Volksmedizin ist die Anwendung von Milchsäften diverser Pflanzen seit Langem bekannt. Chemisch handelt es sich um einen Dipertenester. Die genaue zytotoxische Wirkung ist noch nicht abschließend geklärt. Zur Behandlung von maximal 25 cm² Körperoberfläche kommen entweder eine 0,015-prozentige Gelzubereitung an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Gesicht und Capillitium oder ein 0,05-prozentiges Gel an zwei Tagen am Stamm und den Extremitäten zur Anwendung. Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass ab dem dritten bis vierten Tag nach Beginn der Behandlung mit ausgeprägten Nebenwirkungen wie Brennen, Schmerzen, aber auch Rötungen, Schwellungen und Pustelbildung zu rechnen ist. Diese Entzündungsreaktion heilt in aller Regel narbenfrei innerhalb von 14 bis 28 Tagen ab, kann jedoch postinflammatorische Hyperpigmentierungen hinterlassen.

Immunmodulierende Verfahren

Imiquimod, ein Immunmodulator aus der Gruppe der Toll-like-Rezeptor-Agonisten, stimuliert nach Bindung an den entsprechenden Rezeptor die örtliche Immunreaktion im Rahmen einer sterilen Entzündungsreaktion. Zugelassen sind mittlerweile zwei unterschiedliche Konzentrationen. Die 5-prozentige Formulierung (Aldara®) wird dreimal pro Woche über vier Wochen aufgetragen, wobei die zu behandelnde Fläche nicht größer als 25 cm² sein soll. Nach Abschluss der Therapie und einem therapiefreien Intervall von vier Wochen kann ein erneuter Zyklus erfolgen. Die Zubereitung mit 3,75-prozentigem Imiquimod (Zyclara®) ist für die Behandlung des Gesichts und gesamten Capillitiums zugelassen, die Anwendung erfolgt hier täglich über 14 Tage, nach zwei Wochen Therapiepause ist auch hier ein erneuter Zyklus über 14 Tage möglich.

Bei der Wahl des Behandlungsverfahrens sollten – neben der Erfahrung mit den jeweiligen Präparaten bzw. Methoden durch den Anwender – der klinische Befund und die Vorstellungen des Patienten berücksichtigt werden (läsions-/feldgerichtete Therapie, Selbstanwendung durch Patienten, zu erwartende Nebenwirkungen, Dynamik der Nebenwirkungen). Eine Kombinations- bzw. sequentielle Therapie hat sich bewährt, allerdings existieren zurzeit keine leitlinienorientierten Empfehlungen hinsichtlich der Reihenfolge einzelner Verfahren und Wirkstoffe.

Grundsätzlich sollte bei Vorliegen einer Feldkanzerisierung zunächst eine flächenorientierte Therapie begonnen werden, die ggf. durch ein läsionsorientiertes Verfahren im Anschluss ergänzt werden kann. Hyperkeratotische AK können zunächst kürettiert oder mittels ablativem Laser vorbehandelt werden, um die Penetration der topischen Therapien zu verbessern.

Bei ausbleibender Wirkung von Therapien muss eine Biopsie zum histologischen Abschluss einer Invasivität erfolgen.

Ungeachtet der gewählten Therapieoption beträgt die Rezidivhäufigkeit der AK zwischen 10 und 50 %. Der Vorteil der hier dargestellten Therapien besteht jedoch in der Möglichkeit der wiederholten und/oder alternierenden Anwendung.

In Studien konnte gezeigt werden, dass die tägliche Anwendung von Lichtschutzpräparaten die Entwicklung neuer AK verringern kann. Die regelmäßige Kontrolluntersuchung der Patienten mit Betonung des textilen und topischen Sonnenschutzes ist daher dringend zu empfehlen.

Fazit

Die aktinische Keratose (AK) wird zunehmend häufiger gesehen, wobei das steigende Lebensalter, die Freizeitaktivitäten und die Sonnenstudios eine Rolle spielen. Die Diagnose kann meist allein durch die Inspektion erfolgen, eher selten ist eine Histologie erforderlich. Es stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung: Die chirurgische (im einfachsten Fall Dermabrasion), physikalische Maßnahmen (Kryotherapie, Elektrodesikkation), eine photodynamische Therapie und die Behand-

lung mit verschiedenen topisch wirksamen Substanzen. Bei der Vielzahl der Variablen – Ausdehnung und Entwicklungsstadium der Läsion, persönliche Erfahrung des Arztes – wird die Therapie notwendigerweise individuell ausfallen. Wichtig ist als Prophylaxe und Rezidivprophylaxe eine Abdeckung der Haut (breitkrempiger Hut, langärmelige Hemden) sowie die Verwendung von Sonnenschutzpräparaten mit hohem Lichtschutzfaktor.

Literatur

Die Literatur kann bei den Autoren angefordert werden.

Interessenkonflikte

B. Hermes hat eine Kostenvergütung der Firma Leo Pharma GmbH für den Besuch eines Symposiums sowie Vergütungen der Firmen Galderma Laboratorium GmbH und Spirig Pharma GmbH für die Organisation von Fortbildungsveranstaltungen erhalten.

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor K.-C. Heronimus verneint.

Dr. med. Kim-Christian Heronimus, Zwickau
Kim.Heronimus@HBK-Zwickau.de

PD Dr. med. Barbara Hermes, Berlin
barbara.hermes@vivantes.de

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Weltweite Impfung gegen Rotavirus-Infektion – eine Bilanz von gesundheitlichem Nutzen und Invaginationrisiko

Schneeweiß, B.

Rotaviren (RV) sind ubiquitär verbreitet. Sie verursachen zumeist schwer verlaufende Gastroenteritiden. Bis zum dritten Lebensjahr haben sich mehr als 90 %, bis zum 5. Lebensjahr praktisch alle Kinder infiziert (1). Während ihre Inzidenz – global gesehen – in allen Ländern vergleichbar ist, weist der Verlauf der Krankheit große regionale Unterschiede auf. In Entwicklungsländern gehören RV-bedingte Durchfallerkrankungen bei Kindern in den ersten Lebensjahren zu den häufigsten Todesursachen (2). In Industrieländern stehen weniger die seltenen letalen Krankheitsverläufe als vielmehr die stationären Behandlungskosten im Vordergrund (3).

Seit den 1990er Jahren laufen Bemühungen um eine sichere und effektive Impfung gegen Rotavirus-Infektionen. Nachdem der erste orale Impfstoff RotaShield® in den USA 1999 wegen Assoziation mit gehäuften Invaginationen zurückgezogen worden war, kamen 2006 zwei neue orale Lebendvirus-Impfstoffe – Rotarix® und RotaTeq® – auf den Markt. Sie waren zuvor intensiv auf ihre Effektivität und Sicherheit geprüft worden (4;5).

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut hat sich mit der Empfehlung einer generellen Impfung aller Säuglinge im ersten Lebenshalbjahr schwer getan (3). Im Juli 2013 hat sie dann diese Empfehlung ausgesprochen (6).

Trotzdem findet man eine Anmerkung der STIKO, dass „beide RV-Impfstoffe [...] ein möglicherweise geringfügig erhöhtes Risiko für Darminvaginationen (ca. 1–2 zusätzliche Fälle pro 100.000 geimpfte Kinder) innerhalb der ersten Woche nach der ersten RV-Impfung [aufweisen], das mit dem Alter der Impflinge zunimmt“ (7).

Diesem Problem widmet sich das Februarheft 2014 des New England Journal of Medicine mit einem Editorial (8) und mit zwei Publikationen, welche die Ergebnisse neuer Postmarketing-Studien aus den USA vorstellen. Beide Studien vergleichen die verfügbaren Impfstoffe – monovalent RV1 und pentavalent RV5. Eine Kohorten-Studie (9) sammelt die gemeldeten Impfstoffnebenwirkungen (Vaccine Safety Datalink (VSD) des CDC, VSD-Studie) und die andere Studie (10) wertet die Invaginationen großer stationärer und ambulanter Patientengruppen mit Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) aus.

Die Ergebnisse der Studien differieren: Die VSD-Studie ermittelte beim RV1 im Unterschied zu RV5 eine stärkere Assoziation zur Invagination, die PRISM-Studie fand diese Assoziation mehr zwischen RV5 und Invagination, weniger dagegen bei RV1. Die Konfidenzintervalle beider Studienergebnisse überlappten sich.

Die Autoren des Editorials ziehen aus beiden Studien folgende Schlüsse:

- die marginalen Differenzen zwischen beiden Impfstoffen können vernachlässigt werden
- beide Impfstoffe weisen eine sehr geringe Assoziation einer Invagination zur RV-Impfung auf, in der Größenordnung 1–5 : 100.000
- die Vorzüge einer RV-Impfung überwiegen bei Weitem das Invaginationsrisiko.

Fazit

Die von der STIKO (Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut, Berlin) seit 2013 empfohlene Rotavirus-Impfung geht – unabhängig vom verwandten Impfstoff – mit einer sehr geringen Erhöhung des Inva-

ginationsrisikos einher. Dieses liegt etwa bei 1–5 zusätzlichen Fällen pro 100.000 Kindern pro Jahr. Eltern müssen über das Invaginationsrisiko aufgeklärt werden. Der Nutzen überwiegt bei Weitem das Risiko.

Literatur

- 1 Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI: Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-306.
- 2 Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C et al.: 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 136-141.
- 3 Epidemiologie der Rotavirus-Erkrankungen in Deutschland im Zeitraum von 2001 bis 2011. *Epidemiol Bull* 2012; Nr. 44: 441-449.
- 4 EMA: Rotarix®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): Scientific discussion: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_before_authorisation/human/000639/WC500054590.pdf. Stand: 11. September 2006. Zuletzt geprüft: 30. September 2014.
- 5 Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al.: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
- 6 Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI): Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand: August 2013. *Epidemiol Bull* 2013; Nr. 34: 313-344.
- 7 Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2013. *Epidemiol Bull* 2013; Nr. 35: 345-348.
- 8 Glass RI, Parashar UD: Rotavirus vaccines – balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med* 2014; 370: 568-570.
- 9 Weintraub ES, Baggs J, Duffy J et al.: Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med* 2014; 370: 513-519.
- 10 Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M et al.: Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014; 370: 503-512.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Kombination eines neuen Gruppe-5-Cephalosporins (Ceftarolin) mit einem neuen Betalaktamase-Inhibitor (Avibactam)

Ceftarolin – Eigenschaften

Ceftarolin ist ein neues bakterizid wirkendes, parenteral zu applizierendes, auch gegen Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA), Vancomycin-intermediäre S. aureus (VISA) und Vancomycin-resistente S. aureus (VRSA) wirksames Cephalosporin der Gruppe 5, zugelassen in den USA für die Behandlung von „community Skin-, Skin Structure and Soft Tissue Infections (cSSSI)“ und „Community Acquired Pneumonia“ (CAP). In Europa wurde es inzwischen auch zugelassen zur Behandlung von Haut- und Weichgewebe-Infektionen mit Vorteilen in einem epidemiologischen Umfeld hoher MRSA-Prävalenz. Es besitzt insgesamt Breitspektrumaktivität gegenüber grampositiven und gramnegativen Mikroorganismen. Unter den gramnegativen Bakterien wirkt es gegen Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis und zahlreiche Enterobacteriaceae. Die Bindung erfolgt bevorzugt an das Penizillin-Bindeprotein PBP2a. Es hat keine Aktivität gegenüber ESBL-Bildnern und Carbapenemasen-bildenden Mikroorganismen wie Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii und Enterococcus faecium. Es besitzt eine kurze Eliminationshalbwertszeit von 2,6 Stunden und eine niedrige Plasmaeiweißbindung von 20 %. Die Elimination erfolgt renal. Es gibt nur eine intravenöse Formulierung bei einer vorgesehenen Dosierung von 2 x 600 mg pro Tag (!).

Adam, D.

Abkürzungen

- AmpC: AmpC-type β-lactamases (Class C), hydrolysieren Breitspektrum-Cephalosporine
- BL+: Betalaktamase positiv
- BLNAR: Betalaktamase negative Ampicillin-Resistenz
- CAP: Community Acquired Pneumonia
- cSSSI: community Skin-, Skin Structure and Soft Tissue Infections
- CTX-M: Cefotaxim-M-Typ-Extended Spectrum Betalaktamase
- ESBL: Extended-Spectrum-Betalaktamasen
- KPC: Carbapenemasen-bildende Klebsiellen
- MDR: Multi Drug Resistance (Mikroorganismen, die gegen zahlreiche Antibiotika resistent sind)
- MHK₉₀: Minimale Hemmkonzentration in vitro, bei der 90 % der Isolate gehemmt werden
- MRSA: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
- MSSA: Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus
- PBP: Penicillin-Bindeprotein
- spp.: Bakterienspezies
- VISA: Vancomycin-intermediäre Staphylococcus aureus
- hVISA: heterogene-VISA
- VRSA: Vancomycin-resistente Staphylococcus aureus

Ceftarolin – In-vitro-Aktivität (1)

Erreger (n)	MHK ₉₀ (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA (73) MRSA (102) hVISA & VISA (100)	0,25 2 2
<i>Koagulase negative Staphylokokken</i> Oxacillin-S (50) Oxacillin-R (80)	0,25 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-S (33) Penicillin-I (53) Penicillin-R (50)	≤ 0,016 0,06 0,25

Erreger (n)	MHK ₉₀ (mg/l)
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	2
<i>Enterobacter cloacae</i> (23)	32
<i>E. cloacae</i> ESBL+ (15)	> 32
<i>Escherichia coli</i> (20)	0,12
<i>E. coli</i> ESBL+ (15)	> 32
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (21)	0,5
<i>K. pneumoniae</i> ESBL+ (15)	> 32
<i>Proteus mirabilis</i> (10)	0,12
<i>P. mirabilis</i> ESBL+ (15)	> 32
<i>Providencia spp./vulgaris</i> (22)	> 32
<i>Serratia marcescens</i> (20)	2
<i>Haemophilus influenzae</i> (23)	≤ 0,016
<i>H. influenzae</i> BL+ (15)	≤ 0,016
<i>H. influenzae</i> BLNAR (30)	0,03
<i>Moraxella catarrhalis</i> (25)	0,12
<i>Neisseria meningitidis</i> (10)	≤ 0,016
<i>Acinetobacter baumannii</i> (20)	> 32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	> 32
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (10)	> 32

Ergebnisse klinischer Studien

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Ceftarolin in einer Vergleichstherapie mit Vancomycin und Aztreonam bei der Behandlung bakterieller Haut- und Weichgewebe-Infektionen nicht unterlegen war. Ein gleiches Ergebnis konnte auch bei der Behandlung ambulant erworbener Pneumonien im Vergleich zur Standardtherapie mit Ceftriaxon erzielt werden.

Avibactam – Eigenschaften

Avibactam ist ein neuer Non-Betalaktam-Betalaktamase-Inhibitor aus der Gruppe der Diazabicycloactane in klinischer Prüfung, der speziell für die mögliche Kombination mit Ceftarolin und Ceftazidim in den USA entwickelt wurde. Er besitzt keinerlei intrinsische antibakterielle Aktivität und ist in der Lage, Betalaktamasen der Molekularklassen A und C zu hemmen. Avibactam inhibiert Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL) und Carbapenemasen bildende Klebsiellen (KPC), aber nicht Metallo-Betalaktamasen.

Ergebnisse von In-vitro-Untersuchungen der Kombination Ceftarolin + Avibactam

Das Prodrug des Ceftarolins, Ceftarolin fosamil, wurde in Kombination mit dem Betalaktamase-Inhibitor Avibactam (Prüfbezeichnung: NXL 104) gegen Stämme von Enterobacteriaceae, die die Ambler-Klasse-A-, -B-, -C- und -D-Enzyme produzierten, einschließlich solcher, die multiple Enzyme produzierten, sowie gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*-Spezies und Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) und -resistente (MRSA) getestet. Die Isolate stammten aus sogenannten „global surveillance“ Programmen. Ceftarolin + Avibactam erwies sich dabei als hochwirksam gegenüber solchen Enterobacteriaceae, die verschiedene Typen von Betalaktamasen produzierten. Die MHK_{90} lag bei 0,25–2 µg/ml. Eine Ausnahme bildeten lediglich Metallo-Betalaktamasen. 99 Stämme, die unterschiedliche multiple Betalaktamasen bildeten, zeigten MHK_{90} -Werte von 2 µg/ml. Sämtliche Isolate wurden von der Kombination Ceftarolin + Avibactam gehemmt bei einer MHK_{90} von ≤ 4 µg/ml. Die Kombination war auch wirksamer als Meropenem und andere Vergleichssubstanzen gegenüber KPC-produzierenden Stämmen von *Staphylococcus aureus* einschließlich MRSA (Meropenem: $MHK_{90} > 8$ µg/ml, Ceftarolin + Avibactam: MHK_{90} 0,5–1 µg/ml). Die Aktivität der Kombination gegenüber *Acinetobacter* spp. und *P. aeruginosa* war recht gering (MHK_{50} : 32 und 16 µg/ml).

Die Ergebnisse belegen, dass die Kombination Ceftarolin + Avibactam eine erhöhte Aktivität besitzt gegenüber Enterobacteriaceae, die KPC und verschiedene ESBL-Typen (CTX-M-Typen) bilden, einschließlich AmpC-produzierenden und sogar gegen solche, die mehr als einen der genannten Betalaktamase-Typen bilden. Somit erscheint die klinische Weiterentwicklung eine sinnvolle therapeutische Option zur Behandlung von Infektionen, hervorgerufen sowohl durch Multidrug-resistente (MDR) Enterobacteriaceae als auch solcher, die durch MRSA verursacht sind.

Ergebnisse klinischer Studien

Studien der Phase II der Kombination Ceftarolin + Avibactam haben bereits begonnen. Mehrere Studien in Phase III der Kombination Ceftazidim + Avibactam sind bereits erfolgreich abgeschlossen. Derzeit sind Studien in Kombination mit Ceftazidim (bei Harnwegsinfektionen versus Imipenem, bei intraabdominellen Infektionen plus Metronidazol versus Meropenem) im Gang und in Kombination mit Ceftarolin in Planung. Man erwartet sich dadurch eine deutliche Erweiterung des antibakteriellen Wirkungsspektrums von Ceftarolin.

Kommentar

Die Entwicklung des Non-Betalaktam-Betalaktamase-Inhibitors Avibactam zur Behandlung schwerer Infektionen, hervorgerufen durch multiresistente Enterobacteriaceae ist ein echter Fortschritt, da die bisher verfügbaren Betalaktamase-Inhibitoren praktisch keine Aktivität gegen Klasse-C-Betalaktamasen besitzen und nur wenige Klasse-A-Betalaktamasen inaktivieren können. Bisher war es kaum möglich, Infektionen, hervorgerufen durch Carbenem-resistente Klebsiellen (KPC) erfolgreich zu behandeln. Ein Problem bleiben dennoch Metallo-Betalaktamasen- und Serin-Betalaktamasen-bildende Klebsiellen (häufiges Vorkommen in Südeuropa und Indien), die nicht erfasst werden. Die Entwicklung eines

neuen Cephalosporins der Gruppe 5 mit erheblich erweitertem antibakteriellen Wirkungsspektrum und gleichzeitig eines neuen Betalaktamase-Inhibitors lässt die Hoffnung aufkommen, dass der Wettlauf mit Resistenzentwicklung und globaler Verbreitung multiresistenter Erreger (MDR-Mikroorganismen) weitergeht und dass sich einige Pharmafirmen jetzt verstärkt dieses Problems angenommen haben. Allerdings werden bis zur endgültigen Markteinführung auch noch ein bis zwei Jahre vergehen. Die Resistenzsituation wird sich in dieser Zeit mit großer Wahrscheinlichkeit noch mehr verschlechtern. Insbesondere muss damit gerechnet werden, dass MDR-Mikroorganismen auch hierzulande vermehrt auftreten werden und sich auch ausbreiten können. Hierzu zwei Beispiele:

- „Ein warnendes Beispiel für die Zunahme von hochresistenten Erregern ist die rasche Verbreitung von Carbapenemase-bildenden Klebsiellen (KPC) im Universitätsklinikum Leipzig“, so Professor Dr. Gert Höffken, Präsident der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, anlässlich der Jahrestagung der Gesellschaft, 2012. „KPC-bildende Bakterien sind in der Lage, durch bestimmte Enzyme selbst hochaktive Antibiotika zu zerstören.“
- Auch in der Berliner Charité gab es kürzlich einen Keimausbruch mit *Klebsiella pneumoniae* (KPC-3), wobei gleich sechs von acht Patienten auf der Intensivstation befallen waren. Bei KPC-3 handelt es sich jetzt schon um den am häufigsten auftretenden Carbapenemasen-bildenden *Klebsiella pneumoniae*-Stamm in Deutschland. Drei weitere Patienten, die mit Lungen- oder Multiorganversagen aus anderen Krankenhäusern in die Charité verlegt wurden, waren ebenfalls infiziert. Bereits 2012 sind an der Charité im Lauf von vier Monaten identische Keime bei fünf Patienten nachgewiesen worden. Es ist anzunehmen, dass KPC künftig in allen Kliniken in Europa auftreten werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fazit

Es wurde ein Non-Betalaktam-Betalaktamase-Inhibitor mit Namen Avibactam entwickelt. Im Gegensatz zu bekannten Betalaktamase-Inhibitoren wie Clavulansäure (in Augmentan®) oder Tazobactam (in Tazobac®) hat es keine eigene antibakterielle Aktivität. Es ist ein echter Fortschritt, da die bisher verfügbaren Betalaktamase-Inhibitoren praktisch keine Aktivität gegen Klasse-C-Betalaktamasen besitzen und nur wenige Klasse-A-Betalaktamasen inaktivieren können. Gleichzeitig wird ein neues Cephalosporin der Gruppe 5 mit erheblich erwei-

tertem antibakteriellen Wirkungsspektrum entwickelt. Die Kombination beider Substanzen lässt hoffen, dass eine Reihe von Infektionen mit hochresistenten Keimen wie z. B. *Klebsiella pneumoniae* (KPC-3) wieder behandelbar wird. Die Kombination ist noch nicht auf dem Markt. Die Bemühungen der forschenden Pharmaindustrie lassen allerdings hoffen, dass der Wettlauf zwischen der Keimresistenz und der Entwicklung neuer Antibiotika nicht aufgegeben ist und auch einmal zugunsten unserer therapeutischen Möglichkeiten entschieden werden kann.

Literatur

- 1 Sader HS, Fritsche TR, Kaniga K et al.: Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3501-3512.
- 2 Stock I, Eckmann C: Cefarolin – ein neues Breit-spektrum-Cephalosporin mit Anti-MRSA-Aktivität. *Arzneimitteltherapie* 2013; 31: 71-79.
- 3 Stock I: Avibactam, ein neuer Betalactamase-Inhibitor bei Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien. *Arzneimitteltherapie* 2013; 31: 109-115.

Prof. Dr. med. Dr. Dieter Adam,
München
Dieter.Adam@med.uni-muenchen

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.

Betmiga® (Mirabegron) ▼ *

Zugelassene Indikation

Mirabegron wird angewendet zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, overactive bladder) auftreten können.

Bewertung

Mirabegron wurde in drei randomisierten, doppelblind kontrollierten Phase-III-Studien in zwei unterschiedlichen Dosierungen (50 mg und 100 mg) untersucht. Komparatoren waren Placebo und Tolterodin.

Mirabegron bewirkte in der 100-mg-Dosierung eine mediane Reduktion der Inkontinenzepisoden um 1,33 pro 24 Stunden und um 1 in der 50-mg-Dosierung. Ferner reduzierten 100 mg bzw. 50 mg Mirabegron die Anzahl der täglichen Miktionen im Median um 2 bzw. 1,67. Trotz dieser geringen Effektunterschiede erreichte der Vergleich mit den Komparatoren statistische Signifikanz. In einem indirekten Vergleich mit weiteren bereits verfügbaren Arzneimitteln zur Behandlung der OAB zeigten sich keine Unterschiede in der Effektstärke.

Basierend auf diesen Daten stellt Mirabegron eine zusätzliche Behandlungsoption der OAB dar, die sich jedoch von den bisher verfügbaren Wirkstoffen nicht wesentlich unterscheidet.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Betmiga® (Mirabegron)“ auf der Website der AkdÄ: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201411-Betmiga.pdf>.

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

Jardiance® (Empagliflozin) ▼ *

Zugelassene Indikation

Jardiance® ist zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen als

- Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird,
- Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren.

Bewertung

Jardiance® (Empagliflozin) ist der dritte zugelassene SGLT-2-Inhibitor. In den Zulassungsstudien senkte es HbA_{1c}, Gewicht und Blutdruck stärker als Placebo. Ob sich diese Effekte im eigentlichen Therapieziel, der Verringerung diabetischer Folgekomplikationen, niederschlagen, ist offen.

Die vergleichende Wirksamkeit mit anderen oralen Antidiabetika ist nicht befriedigend untersucht. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass Empagliflozin in der HbA_{1c}-Senkung Metformin unterlegen, Sitagliptin und Glimepirid in etwa ebenbürtig ist.

Empagliflozin bewirkt eine osmotische Diurese und Glukosurie. Dies kann zu Volumenmangel und urogenitalen Infektionen führen, von denen ältere Patienten besonders betroffen sind. Mit abnehmender Nierenfunktion erhöhen sich die Risiken von Empagliflozin, während die Wirksamkeit abnimmt.

In der Monotherapie kommt Empagliflozin gemäß Zulassung nur in Frage, wenn Metformin nicht vertragen wird. Aber auch als Add-on erscheint sein Einsatz allenfalls nachrangig, bei normaler Nierenfunktion, gerechtfertigt.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Jardiance® (Empagliflozin)“ auf der Website der AkdÄ: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201413-Jardiance.pdf>.

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

In eigener Sache

Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Aufgaben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Einführung

Die Rahmenbedingungen für die Arzneimitteltherapie in Deutschland sind geprägt von ständig steigenden Kosten, einer Vielzahl von Regelungen bei der Bewertung und zur Verordnung von Arzneimitteln sowie einer unübersichtlichen Zahl von Arzneimittelinformationen. So haben sich im Jahr 2013 im Vergleich zum Vorjahr die Kosten für Arzneimittel im ambulanten Sektor um 3,2 Prozent auf eine Gesamtsumme von 32,11 Mrd. Euro erhöht.

Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Mit Wirkung zum 1. Januar 2011 ist das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V in Kraft getreten, es regelt u. a. die Preisbildung für neu zugelassene Arzneimittel. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt anhand der frühen Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Zusatznutzen neu in den Markt eingeführter Arzneimittel fest. Bevor der G-BA einen Beschluss fasst, der Eingang in die Arzneimittel-Richtlinie nehmen wird und auf dessen Grundlage die Preisverhandlungen zwischen pharmazeutischem Hersteller und der GKV beginnen, wird ein Stellungnahmeverfahren (schriftlich und mündlich) durchgeführt. Die AkdÄ als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis wurde vom G-BA durch Beschluss als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V).

AkdÄ-Stellungnahmen und Bewertungen von Arzneimitteln

Die Aufgaben der AkdÄ sind in der Satzung festgelegt. Demnach fertigt die AkdÄ Stellungnahmen zu allen relevanten Themen an, die mit der Herstellung, Bezeichnung, Verteilung und Verwendung von Arzneimitteln und damit auch der Arzneimitteltherapie im Zusammenhang stehen. Das betrifft Einschätzungen zu deutschen und europäischen Gesetzesvorhaben (z. B. Arzneimittelgesetz, Arzneimittelverschreibungsverordnung, Richtlinien zur Pharmakovigilanz).

Als zur Stellungnahme berechtigte Organisation (gemäß § 92 Abs. 3a SGB V) beteiligt sich die AkdÄ am Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Mit der im Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) vorgeschriebenen frühen Nutzenbewertung und den am Zusatznutzen orientierten Verhandlungen des Erstattungsbetrags zwischen dem GKV-Spitzenverband und pharmazeutischen Unternehmen (pU) hat der

Tabelle 1: Übersicht der Stellungnahmeverfahren der AkdÄ (Stand 31.03.2015)

Wirkstoff (Fertigarzneimittel)	Indikation	Wirkstoff (Fertigarzneimittel)	Indikation
Ticagrelor (Brilique™)	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei akutem Koronarsyndrom	Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®)	ADHS bei Kindern ab 6 Jahren
Boceprevir (Victrelis®)	chron. Hepatitis C	Saxagliptin (Onglyza®) (neues AWG)	Diabetes mellitus Typ 2
Fingolimod (Gilenya®)	Multiple Sklerose	Enzalutamid (Xtandi®)	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
Cabazitaxel (Jevtana®)	hormonrefraktäres metastasiertes Prostatakarzinom	Pomalidomid (Imnovid®) – Orphan Drug	rezidiertes/refraktäres multiples Myelom
Telaprevir (Incivo®)	chron. Hepatitis C	Teriflunomid (Aubagio®)	Multiple Sklerose
Eribulin (Halaven®)	Mammakarzinom	Regorafenib (Stivarga®)	kolorektales Karzinom
Apixaban (Eliquis®)	Prophylaxe venöser Thromboembolien	Afatinib (Giotrif®)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Fampridin (Fampyra®)	Multiple Sklerose	Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro/Xoterna Breezhaler®)	COPD
Vandetanib (Caprelsa®)	medulläres Schilddrüsenkarzinom	Ipilimumab (Yervoy®) (neues AWG)	fortgeschrittenes Melanom
Vemurafenib (Zelboraf®)	Melanom	Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	Mammakarzinom
Linagliptin (Trajenta®)	Diabetes mellitus Typ 2	Sofosbuvir (Sovaldi®)	chron. Hepatitis C
Crizotinib (Xalkori®)	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®)	Diabetes mellitus Typ 2
Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®)	Diabetes mellitus Typ 2	Canagliflozin (Invokana®)	Diabetes mellitus Typ 2
Dapagliflozin (Forxiga®)	Diabetes mellitus Typ 2	Dimethylfumarat (Tecfidera®)	schubförmig remittierende Multiple Sklerose
Afibercept (Eylea®)	neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration	Ruxolitinib (Jakavi®)	chronisch myeloproliferative Erkrankungen
Apixaban (Eliquis®) (neues AWG)	Prophylaxe von Schlaganfällen	Simeprevir (Olysio®)	chron. Hepatitis C
Fidaxomicin (Difclir®)	Clostridium-Infektion	Empagliflozin (Jardiance®)	Diabetes mellitus Typ 2
Abirateronacetat (Zytiga®) (neues AWG)	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom	Nalmefen (Selincro®)	alkoholbedingte Erkrankungen
Afibercept (Zaltrap®)	metastasiertes kolorektales Karzinom	Apixaban (Eliquis®) (neues AWG)	Behandlung/Prophylaxe tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien
Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®) – Bestandsmarkt	Diabetes mellitus Typ 2	Daclatasvir (Daklinza®)	chron. Hepatitis C
Saxagliptin (Onglyza®) – Bestandsmarkt	Diabetes mellitus Typ 2	Idelalisib (Zydelig®)	chron. lymphatische Leukämie, folliculäres Lymphom
Vildagliptin (Galvus®, Jalra®, Xiliarx®) – Bestandsmarkt	Diabetes mellitus Typ 2	Lurasidon (Latuda®)	Schizophrenie
Pertuzumab (Perjeta®)	Mammakarzinom	Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)	chron. Hepatitis C
Linaclotid (Constella®)	Reizdarmsyndrom		

AWG: Anwendungsgebiet

Gesetzgeber einen Paradigmenwechsel im Umgang mit neu in den Markt eingeführten Arzneimitteln eingeleitet.

So entscheidet der G-BA, ob ein nach dem 1. Januar 2011 neu in den Markt eingeführtes Arzneimittel einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet besitzt. Wird ein solcher Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt, folgt eine Vereinbarung über den Erstattungsbetrag zwischen dem GKV-Spitzenverband und pU, bei Nichteinigung entscheidet eine Schiedsstelle. Wenn kein Zusatznutzen festgestellt wird, kann das Arzneimittel in eine Festbetragsgruppe eingeordnet werden oder es wird ein Erstattungsbetrag zwischen dem GKV-Spitzenverband und pU ausgehandelt. Die AkdÄ hat bisher 47 Stellungnahmen in der Nutzenbewertung abgegeben (siehe Tabelle 1).

Die Stellungnahmen werden über den AkdÄ-Newsletter „AkdÄ News“ (<http://www.akdae.de/Service/Newsletter/Archiv/News/Archiv/index.html>) verteilt.

Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass weder ein neuartiges Wirkprinzip oder eine innovative biochemische Struktur noch der Nachweis der pharmakologischen Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Zulassung garantieren, dass durch diesen Wirkstoff auch ein überzeugender, patientenrelevanter Zusatznutzen und damit ein therapeutischer Fortschritt erreicht werden.

Die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) durch Ärzte an die AkdÄ („Spontanmeldungen“) ist seit den 1950er Jahren etabliert und in der ärztlichen Berufsordnung verankert. Meldungen zu UAW werden zu bereits seit Langem zugelassenen Arzneimitteln, vor allem aber auch zu neuen Arzneimitteln erfasst und bewertet. Dies fließt in die Beurteilung des therapeutischen Stellenwerts von Arzneimitteln ein.

Da zahlreiche Arzneimittel des Bestandsmarkts zu den umsatzstärksten gehören, ist die Entscheidung des Gesetzgebers, im Jahr 2014 die Nutzenbewertung des Bestandsmarkts wieder abzuschaffen, auf Unverständnis und Ablehnung in der Ärzteschaft gestoßen.

Nach einem Vortrag bei der Kammerversammlung der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern
am 8. November 2014 von Dr. med. Katrin Bräutigam,
Geschäftsführerin der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

HD
avp@akdae.de

Newsletter der AkdÄ

Die AkdÄ bietet Newsletter zu unterschiedlichen Themen an, die in unregelmäßigen Abständen kostenfrei per E-Mail versendet werden. Interessenten können bis zu drei verschiedene Newsletter abonnieren, die auf aktuelle Aktivitäten, Termine und Publikationen der AkdÄ (AkdÄ News), auf Risikoinformationen zu Arzneimitteln (Drug Safety Mail) und auf Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln (Neue Arzneimittel) hinweisen.

AkdÄ News

Aktivitäten, Termine und Publikationen (z. B. AVP).

Lesern unserer Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)“ ist der Newsletter „AkdÄ News“ besonders zu empfehlen, weil jeweils zur Veröffentlichung einer neuen Ausgabe der AVP ein Newsletter verschickt wird.

Drug Safety Mail

Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben im Deutschen Ärzteblatt, Rote-Hand-Briefe).

Neue Arzneimittel

Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen in der Europäischen Union (EU).

Registrierung für Newsletter

Mehr Informationen zu den verschiedenen Newslettern und dem Newsletter-Archiv sowie zur kostenfreien Registrierung unter: news.akdae.org.

HD
avp@akdae.de



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

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

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

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

