



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 43 – Ausgabe 1

Januar 2016

EDITORIAL

AMNOG – was ist das eigentlich?
Und hat es etwas mit meiner praktischen Tätigkeit zu tun? 2

DAS AKTUELLE THEMA

Medikamentöse Therapie bei Motilitätsstörungen von Ösophagus und Magen 4

THERAPIE AKTUELL

Opioide bei nichttumorbedingten Schmerzen 15

Opioidinduzierte Obstipation 21

Fäkaler Mikrobiomtransfer zur Behandlung rezidivierender Infektionen
mit Clostridium difficile 30

SPRINT – kein Anlass zur Eile ohne Sorgfalt 35

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Idarucizumab zur Normalisierung der Gerinnung nach Gabe von Dabigatran 39

NEUE ARZNEIMITTEL

Lixiana® (Edoxaban) (NVAf) 41

Lixiana® (Edoxaban) (TVT/LE) 42

FRÜHE NUTZENBEWERTUNG – LEICHT VERSTÄNDLICH

Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte 43

Frühe Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln: Wie früh ist zu früh?
Das Beispiel Fingolimod (Gilenya®) 48

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

„Aus der UAW-Datenbank“:
Akutes Nierenversagen unter der Behandlung mit Dronedaron 50

Medikamenteninduzierte Vaskulitis 53

Akutes Leberversagen unter Glatirameracetat 57



Editorial

AMNOG – was ist das eigentlich? Und hat es etwas mit meiner praktischen Tätigkeit zu tun?

Mühlbauer, B.

Seit 2011 ist in Deutschland das ArzneimittelMarktNeuOrdnungsGesetz (AMNOG) in Kraft. Was verbirgt sich hinter diesem gesetzgeberischen Wortungetüm? Vorstand und Mitglieder der AkdÄ haben so viel mit dem durch dieses Gesetz geregelten Verfahren zu tun, dass es angebracht erscheint, den Lesern von AVP darüber zu berichten – in aller Ausführlichkeit in einem Expertenartikel in dieser Ausgabe (B. Bickel: Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte; Seite 39–43).

Warum dazu noch ein Editorial? Weil auch zwischen den Zeilen viel gelesen werden muss, weil die Hintergründe vielschichtig und die Versuche, auf politischer und Lobbyismusebene das Verfahren zu beeinflussen, vielfältig sind.

Man wäre bestenfalls naiv, wenn man den Informationen der pharmazeutischen Unternehmen zum Innovationsgehalt ihrer Entwicklungsprodukte Glauben schenken würde. Vielleicht eine von zehn Neueinführungen eines Arzneimittels verdient das Attribut Innovation. Die überwiegende Mehrheit besteht aus sogenannten Scheininnovationen: Vielleicht ist das Molekül oder die Substanzklasse neu, vielleicht der pharmakologische Wirkmechanismus. Aber Ärztinnen und Ärzte interessiert viel mehr, was am Ende des Tages für ihre Patienten an klinisch relevantem Nutzen übrig bleibt. Und die Gemeinschaft der Versicherten leidet darunter, dass echte Innovationen und Scheininnovationen eines gemeinsam haben: Sie sind teuer. Der Preis ist um ein Vielfaches höher als der der Vergleichspräparate – wenn es sich um bewährte generische Wirkstoffe handelt.

Das grundsätzliche Problem ist, dass ein pharmazeutischer Unternehmer für eine Arzneimittelneueinführung nur nachweisen muss, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz nicht schlechter ist als die der bisher für diese Indikation verfügbaren Vergleichspräparate. Und meist erfolgt das anhand von Surrogatparametern wie z. B. Cholesterinwert oder progressionsfreies Überleben. Ob also der Patient wirklich davon profitiert, ist unklar.

Das muss nach den Regeln der freien Marktwirtschaft vielleicht akzeptiert werden, nicht aber nach den Regeln des Wirtschaftlichkeitsgebotes in einer Versichertengemeinschaft, die auf eine rationale und rationelle Medizin gleichermaßen achten muss, damit für alle Mitglieder eine maximale Versorgung gesichert bleibt. Dies hatte den Gesetzgeber bewogen, das AMNOG einzuführen, das die bisherige freie Preisgestaltung der pharmazeutischen Unternehmer einschränkt.

Deutschland ist nicht das erste Land, das eine Preisregulierung bei patentgeschützten Arzneimitteln einführt. Große europäische Länder wie Frankreich und England praktizieren dies seit vielen Jahren. Allerdings ist das AMNOG die bisher stringenteste Variante der Preisregulierung im internationalen Vergleich. Wie im o. g. Artikel dieses Heftes nachzulesen, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens nach transparenten und klar an der klinischen Relevanz ausgerichteten Kriterien. Doch der Teufel steckt, wie immer, im Detail.

Die Mehrzahl der Arzneimittelentwicklungen der letzten Jahre sind hämatologisch-onkologische Arzneimittel oder Arzneimittel für seltene Krankheiten. Hier ist es meist schon schwierig, die richtige Vergleichstherapie, also den therapeutischen Standard zu definieren, mit dem das zu prüfende Arzneimittel verglichen werden müsste, um seinen patientenrelevanten Zusatznutzen prüfen zu können. Oft wandelt sich in diesen Indikationen der Therapiestandard so rasch, dass kaum noch eine praxisnahe und klinisch relevante Festlegung möglich ist. Oder aber die innerhalb der klinischen Studien behandelten Patienten waren aufgrund von Einschluss- und Ausschlusskriterien so selektioniert, dass eine Übertragung der Beobachtungen auf den „Alltagspatienten“ fragwürdig ist.

Aber auch bei den klassischen Standardindikationen gibt es Schwierigkeiten, die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens erfolgten Beschlüsse in die Praxis umzusetzen. Da sind einmal die hohe Differenzierung des Ausmaßes des Zusatznutzens und die Stärke des wissenschaftlichen Belegs. Bedeutet ein „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ tatsächlich einen medizinischen Fortschritt? Darüber hinaus kann „gering“ einerseits bedeuten, dass der Effekt zu beobachten, aber im Ausmaß eben gering ist, andererseits, dass er nur bei wenigen Patienten auftritt, dann aber klinisch relevant ist. So liegt das geringe Ausmaß des Zusatznutzens bei den Gliptinen darin begründet, dass nur die Diabetiker, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung geboten erscheint, davon profitieren sollen. Wer aber genau das sein soll, bleibt unklar. Ähnlich verhält es sich bei den Nicht-VKA oralen Antikoagulanzen (NOAK), die das Arzneimittelbudget der Krankenversicherungen erheblich belasten, obwohl sie so vielen Unsicherheiten unterliegen, dass eine gut gerinnungsadaptierte Prophylaxe mit Phenprocoumon oder Warfarin bei den meisten Patienten nach wie vor die bessere therapeutische Entscheidung ist.

Nach Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über den Zusatznutzen eines Arzneimittels werden Preisverhandlungen direkt zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und den Spitzenverbänden der Krankenkassen geführt. Diese Verhandlungen sind intransparent, finden unter Ausschluss der Öffentlichkeit statt und führen häufig zu einer überraschend geringen Kostentlastung für die Versicherten.

Ohne jede Frage besteht also noch Nachbesserungsbedarf, damit die grundsätzlich hervorragende Regulierung durch das AMNOG in Zukunft die Ziele erreicht, für die es konzipiert wurde: der Versichertengemeinschaft eine optimale Gesundheitsversorgung zu sichern und sie vor überflüssigen Ausgaben zu bewahren.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen
b.muehlbauer@pharmakologie-bremen.de

Das aktuelle Thema

Medikamentöse Therapie bei Motilitätsstörungen von Ösophagus und Magen

Zusammenfassung

Schwere Motilitätsstörungen von Ösophagus und Magen bewirken eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und teils auch eine erhöhte Sterblichkeit. Voraussetzung für eine Therapie ist eine adäquate Diagnostik, weil die unspezifische Symptomatik keine sichere Unterscheidung zwischen stark verminderter oder gesteigerter, aber unkoordinierter kontraktiver Aktivität erlaubt. Verfügbare Prokinetika haben am Ösophagus allenfalls einen geringen Effekt. Sie können deshalb bei hypotensiven Ösophagusmotilitätsstörungen nicht generell empfohlen werden. Glattmuskelrelaxantien lindern bei einem Teil der Patienten mit hypertensiven Ösophagusmotilitätsstörungen einschließlich Achalasie die Beschwerden; Studienlage und Verträglichkeit der Therapie sind hier aber unbefriedigend. Am besten belegt für den diffusen Ösophagusspasmus ist die endoskopische Injektion von Botulinumtoxin in den distalen Ösophagus. Diese kommt bei ausgewählten Patienten mit Achalasie ebenfalls in Frage. Die Standardtherapie der Achalasie ist die pneumatische Dilatation oder die Heller'sche Myotomie (mit Semifundoplikatio). Wenn diätetische Maßnahmen nicht genügen, werden auch Magenentleerungsstörungen ergänzend medikamentös behandelt. Beim Dumping-Syndrom sind Somatostatinanaloga besonders effektiv, aber teuer und nebenwirkungsreich. Zur Behandlung der Gastroparese kommen unterschiedliche, prokinetisch wirksame Substanzen in Frage (Metoclopramid, Domperidon, Erythromycin und Prucaloprid). Diese Medikamente sind in dieser Indikation aber nicht zugelassen oder die Zulassung wurde zurückgezogen mangels Daten zur Langzeittherapie. Diese Einschätzung der Datenlage ist sachlich richtig, vernachlässigt aber vollständig, dass es keine Therapiealternativen gibt und stellt Ärzte und Patienten vor rechtliche und finanzielle Probleme.

Keller, J.

Abstract

Severe motility disorders of the oesophagus and stomach cause considerable restriction of the quality of life and contribute to increased mortality. Precondition for therapy is an adequate diagnostic work-up, because the unspecific symptoms permit no clear differentiation between decreased or increased, but uncoordinated motility. Available prokinetic drugs have, at most, low efficiency in the oesophagus. Therefore, they cannot be recommended for hypotensive motility disorders in general. Relaxants of smooth muscle relieve symptoms only in part of the patients with hypertensive motility disorders including achalasia; however, study evidence and tolerance of the therapy are dissatisfactory. The best evidence available for diffuse oesophageal spasm is for endoscopic injection of botulinum toxin into the distal oesophagus. This is also a possible treatment for selected patients with achalasia. The standard therapy of achalasia is pneumatic dilatation or Heller myotomy (with fundoplication). If dietary measures are not enough, gastric emptying disturbances can be treated by drugs. For dumping syndrome somatostatin analogues are especially effective, but expensive and have numerous side effects. For the treatment of gastroparesis different prokinetic drugs are available (metoclopramide, domperidon, erythromycin and prucalopride). However, these drugs do not have a marketing authorisation in this indication or the marketing authorisation was withdrawn in the absence of long-term data. This assessment of available data is formally correct, however, it neglects completely that there are no therapeutic alternatives condemning doctors and patients to legal and financial problems.

Hintergrund

Schwere chronische Motilitätsstörungen von Ösophagus und Magen gehen nicht nur mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher, sie erhöhen teilweise auch die Mortalität oder sind nur unter Nutzung invasiver therapeutischer Maßnahmen behandelbar (1). Dies betrifft zum Beispiel Patienten mit Gastroparese, die eine signifikant erhöhte Sterblichkeit aufweisen, unabhängig von anderen Parametern (2), und in schweren Fällen oral nicht ernährt werden können.

Auch bei weniger dramatischen individuellen Verläufen wird die Therapie wesentlich dadurch erschwert, dass es kaum wirksame Prokinetika gibt und dass zudem aktuell kein einziges in Deutschland für die Behandlung von Motilitätsstörungen des Ösophagus oder des Magens zugelassen ist (Tabelle 1).

Tabelle 1: In Deutschland für andere Indikationen zugelassene, prokinetisch wirksame Medikamente

Substanz	Wirkmechanismus	Applikation	Besonderheiten
Metoclopramid	D ₂ -Antagonist ¹ und 5-HT ₄ -Agonist ²	oral, 3 x 10 mg	Blut-Hirn-Schranken-gängig, wirkt dadurch auch antiemetisch, hat aber extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, unterliegt Tachyphylaxie, nur noch zugelassen zur kurzfristigen Therapie (<i>bis zu fünf Tage</i>) von Übelkeit und Erbrechen.
Domperidon	D ₂ -Antagonist ¹	oral, 3 x 10 mg	Nur peripher wirksam, wirkt QT-Zeit verlängernd und dadurch proarrhythmogen, unterliegt Tachyphylaxie, nur noch zugelassen zur kurzfristigen Therapie (<i>bis zu sieben Tage</i>) von Übelkeit und Erbrechen.
Erythromycin	Motilin-Agonist	i.v. 50–100 mg, oral 250 mg kurz vor den Mahlzeiten	Bewirkt starke antrale Kontraktionen, vermindert gleichzeitig die Relaxationsfähigkeit des Magenfundus, kann dadurch z. B. Völlegefühl verstärken trotz Beschleunigung der Magenentleerung, wirkt antibiotisch, unterliegt Tachyphylaxie, wirkt QT-Zeit verlängernd und dadurch proarrhythmogen, <i>off label</i> .
Prucaloprid	5-HT ₄ -Agonist ²	oral 1 x 1–2 mg (nach Alter bzw. Nierenfunktion)	Zugelassen für Laxantien-refraktäre Obstipation, häufig Kopfschmerzen und vermehrt abdominale Beschwerden am 1. Behandlungstag, die dann sistieren, <i>off label</i> .

¹ D₂-Antagonist: Dompamin-2-Rezeptor-Antagonist; ² 5-HT₄-Agonist: 5-Hydroxytryptamin(=Serotonin)-4-Rezeptor-Agonist

Im Folgenden werden die in Frage kommenden Krankheitsbilder dargestellt und die jeweils verfügbaren direkt oder indirekt motilitätswirksamen Medikamente. Die Angabe von Effektstärken zu den medikamentösen Interventionen fehlt entgegen den Gepflogenheiten dieses Journals, weil es sich um seltene Krankheitsbilder handelt und die verfügbaren Studien oft zu klein oder anderweitig methodisch ungeeignet sind, diese Parameter zu erfassen.

Ösophagus

Dysphagie ist das Leitsymptom sowohl von hypertensiven als auch von hypotensiven Motilitätsstörungen des Ösophagus. Retrosternale Schmerzen treten bevorzugt bei gesteigerter Kontraktilität auf, schließen aber eine pathologisch verminderte Kontraktionskraft keinesfalls aus. Hieraus wird deutlich, dass eine sinnvolle therapeutische Strategie die korrekte Diagnose der Motilitätsstörung voraussetzt, die mit Hilfe moderner Verfahren wie der hochauflösenden Ösophagusmanometrie (high resolution manometry, HRM) möglich ist (Abbildungen 1 und 2).

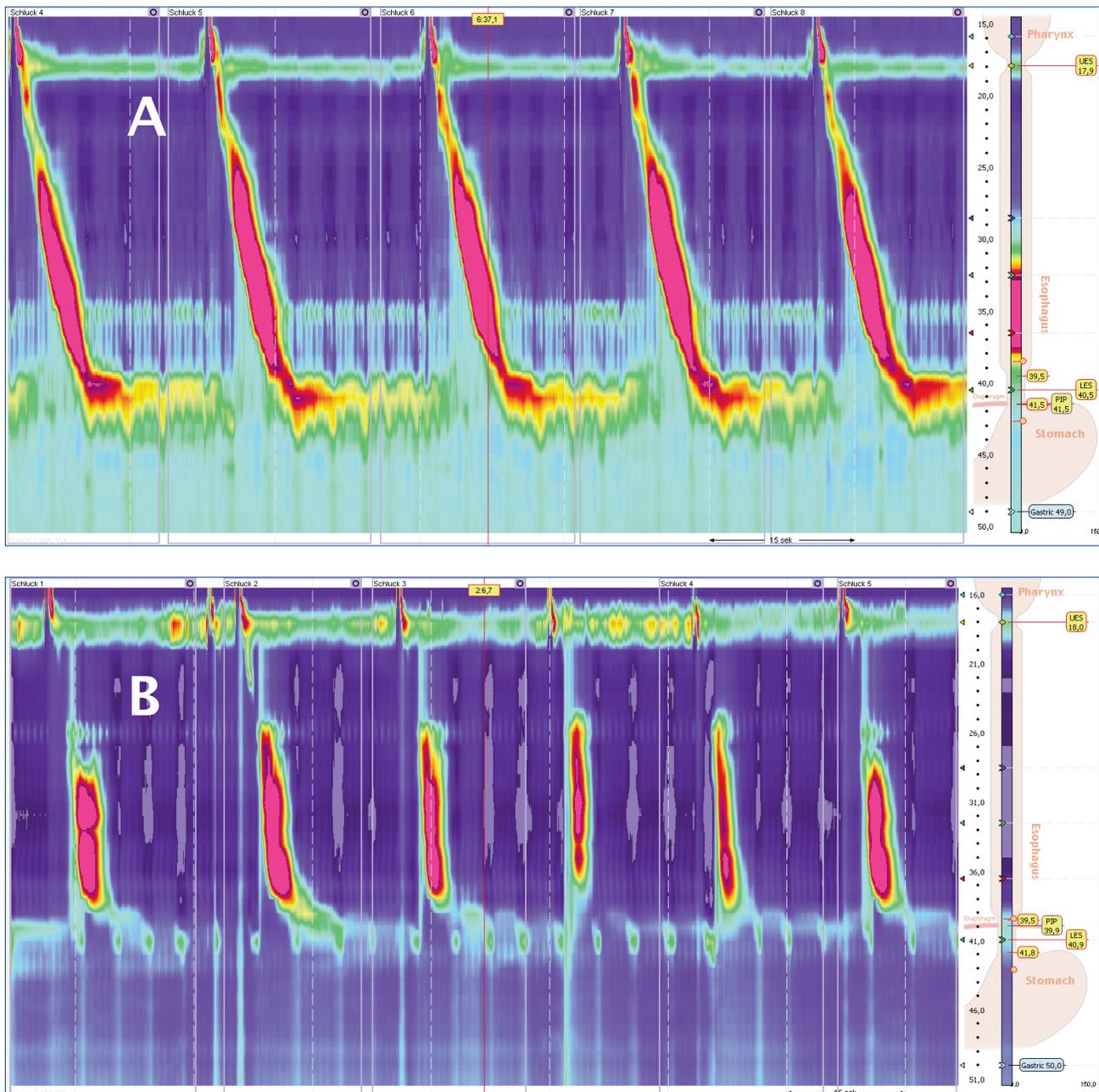


Abbildung 1: Hochauflösende Ösophagusmanometrie bei hypertensiven tubulären Motilitätsstörungen

Die Untersuchung wird mit einer Sonde durchgeführt, die transnasal in den Magen platziert wird und Druckaufnehmer in 1 cm Abstand besitzt. Die Positionen der Druckaufnehmer während der Messung sind anhand der anatomischen Skizzen rechts erkennbar. Die beim Schlucken gemessenen Drücke werden farblich kodiert, blau bedeutet fehlender bis niedriger Druck, rot/magentafarben bedeutet hohe Drücke.

Abbildung 1A zeigt einen Befund wie bei klassischem Nussknackerösophagus. Die Peristaltik verläuft regulär, ist aber zu stark (maximale Drücke > 270 mmHg, normal bis ca. 180 mmHg). Der Patient litt unter krampfartigen retrosternalen Schmerzen beim Essen.

Abbildung 1B zeigt den Befund eines diffusen Ösophagusspasmus. Die Druckamplituden sind ebenfalls hoch, zudem gibt es keine normale Peristaltik, sondern die Kontraktionen treten simultan fast im gesamten Tubulus auf. Der Patient litt unter retrosternalen Schmerzen und Dysphagie.

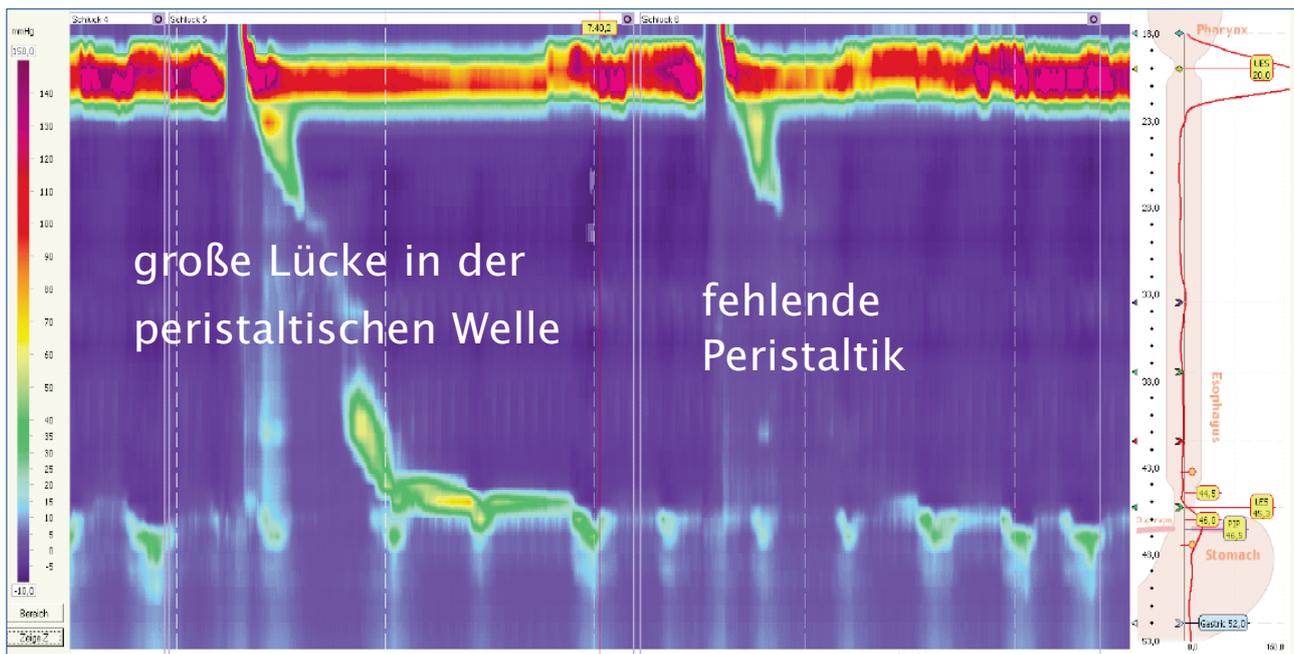


Abbildung 2: Hochauflösende Ösophagusmanometrie bei hypotensiver Ösophagusmotilitätsstörung

Auch dieser Patient litt unter Dysphagie und retrosternalen Schmerzen, hier aber bei teils vollständig ausfallender, teils unterbrochener und insgesamt viel zu schwacher Peristaltik.

Hypertensive Ösophagusmotilitätsstörungen

Zu den hypertensiven Motilitätsstörungen des tubulären Ösophagus gehören nach klassischer Einteilung der Nussknackerösophagus und der diffuse Ösophagusspasmus (3). Bei ersterem finden sich vor allem im distalen Ösophagus stark hypertensive Kontraktionen bei aber regulärer Peristaltik (Abbildung 1A), bei letzterem ist auch die Propagation der Kontraktionen gestört (Abbildung 1B). Legt man die für die HRM neu entwickelte Chicago-Klassifikation zugrunde (4), ist der diffuse Ösophagusspasmus ähnlich definiert, und es gibt eine Grenze für die Kontraktionsstärke, bei deren Überschreitung mit oder ohne zusätzliche Störung der Propagation praktisch immer Symptome zu erwarten sind („Jackhammer“-Ösophagus).

Hypertensive Ösophagusmotilitätsstörungen können säureinduziert bei Refluxerkrankung auftreten (5). Bei Patienten mit pathologischem Reflux ist deshalb zunächst eine effektive Säuresuppression mittels Protonenpumpeninhibitor (PPI)-Therapie sinnvoll, auch wenn deren Effekt auf Motilitätsmuster und Symptomatik nicht systematisch untersucht wurde.

Hypertensive Ösophagusmotilitätsstörungen können außerdem mit Glattmuskelrelaxantien therapiert werden, die Studienlage hierzu ist aber ebenfalls sehr dünn und der zu erwartende Effekt limitiert: Pfefferminzöl (5 Tropfen auf 10 ml Wasser) verbesserte in einer kleinen Studie an Patienten mit diffusem Ösophagusspasmus innerhalb von zehn Minuten nach Applikation die Kontraktionsparameter messbar. Bei zwei von zehn Patienten kam es auch zum Sistieren der Beschwerden (6). Größere und placebokontrollierte Studien fehlen. Wegen der geringen Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen kann ein Therapieversuch trotzdem sinnvoll sein. Kalziumantagonisten und Nitrate reduzieren den Tonus im Bereich des unteren Ösophagussphinkters sowie die Amplitude tubulärer

Kontraktionen ebenfalls messbar. Einzelne kleine Studien konnten aber nur mäßige klinische Effekte zeigen und lassen keine eindeutige Aussage bezüglich der zu bevorzughenden Substanz zu. Ein mögliches therapeutisches Regime besteht in der Gabe von bis zu 4 x 90 mg Diltiazem pro Tag (7). Außerdem wird die Therapie häufig durch das Auftreten von kardiovaskulären Nebenwirkungen limitiert.

Der am besten untersuchte medikamentöse Therapieansatz bei hypertensiven Ösophagusmotilitätsstörungen ist die endoskopische Injektion von Botulinumtoxin (BTX). Hier zeigt zumindest eine placebokontrollierte Studie, dass diese Therapie (8 x 12,5 U BTX verteilt auf vier Quadranten bei 2 cm und 7 cm oberhalb des ösophagogastralen Übergangs) zu einer signifikanten klinischen Besserung führt (8). Ein wichtiger Nachteil dieser Therapie besteht darin, dass die Wirkdauer bei den meisten Patienten auf etwa drei Monate bis drei Jahre begrenzt ist.

Hypotensive Ösophagusmotilitätsstörungen

Besonders schwere hypotensive Ösophagusmotilitätsstörungen bis zur Amotilität treten typischerweise bei systemischer Sklerose auf. Bei den meisten Patienten mit hypotensiven Ösophagusmotilitätsstörungen findet sich aber keine Assoziation mit rheumatologischen oder anderen Systemerkrankungen. Neben Dysphagie begünstigen hypotensive Ösophagusmotilitätsstörungen auch Refluxbeschwerden durch eine verminderte ösophageale Clearance.

Verfügbare Prokinetika haben am Ösophagus allenfalls einen geringen Effekt. Mehrere Studien bei Refluxpatienten zeigen, dass Domperidon und Metoclopramid den Tonus im Bereich des unteren Ösophagussphinkters steigern, aber allenfalls einen geringen Effekt auf die tubuläre Motilität haben. Prucaloprid vermindert die Säurebelastung im distalen, tubulären Ösophagus bei Gesunden deutlich (9). Dies beruht aber auf einer beschleunigten Magenentleerung mit Abtransport der Säure, nicht auf einer gesteigerten tubulären Kontraktilität. Zudem besserte der neue 5-HT₄-Agonist Revexepid in placebokontrollierten Studien an Patienten mit PPI-refraktären Refluxbeschwerden die Symptomatik nicht signifikant (10;11). Die Effekte auf die Ösophagusmotilität wurden aber nicht gemessen. Bei dysphagischen Beschwerden, die auf einer hypotensiven Motilitätsstörung beruhen, kann somit eine generelle Gabe von Prokinetika nicht empfohlen werden. Stattdessen sind Allgemeinmaßnahmen anzuraten wie das ausgiebige Kauen fester Nahrung bzw. die Verabreichung von flüssiger Zusatzkost bei aufrechtem Oberkörper, weil der Transport von Flüssigkeiten durch den Ösophagus leichter erfolgt als der von festen Boli und wesentlich durch hydrostatische Kräfte mitbedingt wird. Bei anhaltenden Beschwerden kann im Einzelfall ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit Prokinetika erwogen werden.

Achalasie

Bei der Achalasie ist die schluckreflektorische Relaxation des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) gestört bis aufgehoben, außerdem findet sich keine normale tubuläre Peristaltik. Aus internistischer Sicht gilt die pneumatische Dilatation des UÖS als Therapie der Wahl, in therapierefraktären Fällen die Heller'scher Myotomie. Als weitere invasive Therapiemaßnahme wird die perorale endoskopische Myotomie (POEM) zunehmend etabliert (12).

Die Gabe von Kalziumantagonisten oder Nitraten als Glattmuskelrelaxantien kann bei Kontraindikationen gegenüber invasiven Therapien *probatorisch* erfolgen. Zu den medikamentösen Therapieansätzen gibt es aber auch bei diesem Krankheitsbild nur kleine Studien mit mäßigen Erfolgsraten (13). Die endoskopische Injektion von BTX in den UÖS wiederum erzielt kurzfristig ähnlich hohe Erfolgsraten wie die pneumatische Dilatation, der Langzeitverlauf ist aber deutlich schlechter. Meist kommt es innerhalb von ca. drei Monaten bis zu drei Jahren zum Rezidiv. Eine erneute Behandlung kann erfolgen, jedoch mit reduzierten Erfolgsaussichten. Deshalb sollte dieses Verfahren nur ausnahmsweise bei sehr alten oder Hochrisikopatienten eingesetzt werden (14).

Magen

Die Gastroparese einerseits und das Dumping-Syndrom andererseits sind Erkrankungen, deren Symptome durch eine ausgeprägte Störung der Magenentleerung verursacht werden.

Die Gastroparese wird allgemein definiert als funktionelle, klinisch relevante Verzögerung der Magenentleerung ohne ursächliche mechanische Obstruktion. Wichtige Ursachen sind Diabetes mellitus und Operationen mit unumgänglicher oder akzidenteller Verletzung des Nervus vagus, vielfach tritt die Gastroparese aber auch idiopathisch, also ohne erkennbare Ursache auf.

Das Dumping-Syndrom tritt meist nach Operationen am Magen auf und wird durch abdominelle Beschwerden, Kreislaufsymptome und/oder Zeichen der Blutzuckerdysregulation in Assoziation mit einer beschleunigten, sturzartigen Magenentleerung charakterisiert. Diese kann abdominelle Beschwerden auslösen. Beim Früh-Dumping kommt es darüber hinaus durch die überstürzte Magenentleerung von hyperosmolarem Chymus in den Dünndarm zum Flüssigkeitseinstrom aus der Zirkulation und zur symptomatischen Hypovolämie kurz nach Nahrungsaufnahme. Auch durch Überdehnung des Dünndarms ausgelöste Reflexe und die gestörte Freisetzung intestinaler Peptidhormone mit postprandialer Vasodilatation sollen zur Symptomatik beitragen.

Beim Spät-Dumping führt die überstürzte Magenentleerung schnell resorbierbarer Kohlenhydrate initial zu einem starken Blutzuckeranstieg, welcher eine starke Insulinausschüttung induziert mit konsekutiver Hypoglykämie, die hauptsächlich für die Symptomatik der Patienten verantwortlich ist. Dem mehrschrittigen Pathomechanismus entsprechend treten die Symptome mit zeitlicher Verzögerung auf. Sehr häufig finden sich kein reines Früh- oder Spät-Dumping, sondern Mischformen.

Die abdominelle Symptomatik mit Schmerzen, Völlegefühl, Übelkeit und auch Erbrechen ähnelt sich bei beschleunigter und verzögerter Magenentleerung sehr, sodass auch hier vor Therapieeinleitung eine dezidierte Diagnostik erfolgen sollte. Die Basis der Therapie für beide Störungen bilden adäquate diätetische Maßnahmen. Diese allein führen allerdings selten zu einer ausreichenden klinischen Besserung, sondern müssen durch die unten genannten medikamentösen Therapien ergänzt werden, die sämtlich nur für andere Indikationen zugelassen sind. Bei schwer betroffenen Patienten ist teils auch dann keine ausreichende orale Nahrungszufuhr möglich, sodass eine enterale oder parenterale Ernährung erforderlich wird. Zuvor sollten operative Therapieoptionen evaluiert werden,

nämlich die Implantation eines gastralen Neurostimulators bei Gastroparese oder Umwandlungsoperationen bei postoperativem Dumping-Syndrom (z. B. Billroth II zu Billroth I). Hierzu ist teils die Zusammenarbeit mit spezialisierten Zentren erforderlich.

Medikamentöse Therapie bei Dumping-Syndrom

Pectin- und Guar-Präparate (Guarkernmehl) können als Verdickungsmittel die Viskosität des Mageninhalts erhöhen und dadurch die Magenentleerung verzögern. Allerdings sind hierfür hohe Mengen erforderlich (5–15 g Guarkernmehl pro Mahlzeit), die schlecht bekömmlich sowie wenig schmackhaft sind (15;16).

Acarbose hemmt das Bürstensaumenzym Glucoamylase und reduziert dadurch die Kohlenhydratesorption. Die Gabe von 3 x 50–100 mg Acarbose pro Tag kann nach den Daten kleinerer Studien die Symptomatik eines Spät-Dumping-Syndroms bessern (16), führt durch die Induktion einer Kohlenhydratmalabsorption häufig aber zu abdominellen Beschwerden.

Somatostatin-Analoga sind besonders wirksam in der Therapie des Dumping-Syndroms, weil sie mehrere Pathomechanismen positiv beeinflussen: Somatostatin verzögert Magenentleerung und Dünndarmtransit, vermindert die Freisetzung von gastrointestinalen Peptidhormonen und von Insulin und reduziert die postprandiale Vasodilatation. Die subkutane Applikation von 3 x 100 µg Octreotid pro Tag führte dementsprechend auch im Langzeitverlauf zu einer deutlichen Symptomlinderung (17), der Tagesbedarf kann deutlich unterschiedlich sein (3 x 25 µg bis 3 x 200 µg) (18). Als Alternative zum kurzwirksamen Octreotid steht langwirksames Octreotid LAR zur Verfügung (1 x pro Monat (10–) 20 mg i.m.) (19). Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Injektionsstelle, die Bildung von Gallensteinen und Steatorrhoe. Ein weiterer Nachteil besteht in den erheblichen Kosten der Therapie.

Diazoxid reduziert die Kalzium-induzierte Insulinfreisetzung und wurde im Einzelfall in einer Dosis von 3 x 100–150 mg pro Tag erfolgreich bei Spät-Dumping Syndrom eingesetzt (16), hat aber eine Vielzahl möglicher Nebenwirkungen einschließlich neurologischer, hämatologischer und nephrologischer Störungen.

Medikamentöse Therapie bei Gastroparese

Patienten mit Gastroparese sollten primär diätetisch beraten werden. Sinnvoll ist eine Verteilung der Nahrung auf mehrere (vier bis sechs) kleine Mahlzeiten und eine sogenannte „small particle diet“ (Wahl von breiig-flüssigen Lebensmitteln oder solchen, die mit der Gabel zerdrückt werden können) (20) mit niedrigem Fettgehalt (21). Wenn diese Maßnahmen nicht genügen, sollten bei Gastroparese Prokinetika und ggf. Antiemetika eingesetzt werden, um die Magenentleerung zu verbessern und Übelkeit zu lindern. Für die Behandlung von Übelkeit bei gastrointestinalen Motilitätsstörungen unterscheiden sich die Behandlungsempfehlungen nicht wesentlich von anderen Formen der Übelkeit. Zur prokinetischen Therapie sind in Deutschland die folgenden Substanzen verfügbar, die allerdings sämtlich nur für andere Indikationen zugelassen sind:

Metoclopramid (MCP) ist ein Dopamin-2-Rezeptor-Antagonist und 5-HT₄-Rezeptor-Agonist. Die Substanz ist Blut-Hirn-Schranken-gängig und hat sowohl prokinetische als

auch antiemetische Eigenschaften. Ein positiver Effekt auf die Symptome der Gastroparese wurde gezeigt mit Minderung des Symptomscores um etwa 40 % (22;23). *Domperidon* ist ebenfalls ein Dopamin-2-Rezeptor-Antagonist und bei Gastroparese mindestens gleich effektiv (22;23), aber nicht Blut-Hirn-Schranken-gängig. Beide Substanzen unterliegen einer Tachyphylaxie. Unserer Erfahrung nach kann die Wirksamkeit durch wechselnde Gabe der Präparate im Zwei-Wochen-Rhythmus verlängert werden. Domperidon und MCP waren in Deutschland für die Behandlung der Gastroparese zugelassen und wurden deshalb bevorzugt eingesetzt. Die Zulassung für diese Indikation wurde aber jeweils 2014 zurückgenommen. Unter Metoclopramid können schwere extrapyramidal motorische Störungen auftreten, z. B. tardive Dyskinesie, Akathisie oder medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom. Das Risiko für eine tardive Dyskinesie bei Langzeittherapie wurde früher mit 1–10 % angenommen, scheint neuen Daten zufolge aber unter 1 % zu liegen (24). Die zuständigen Behörden (EMA und BfArM) haben dennoch festgestellt, dass die „vorliegenden Daten [...] eine klinisch signifikante Wirksamkeit [...] in den Anwendungsgebieten, welche eine langfristige Anwendung erfordern („gastrointestinale Motilitätsstörungen, einschließlich Gastroparese“)“ nicht „untermauern“. Domperidon führt sehr viel seltener, wenn überhaupt zu extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen, wirkt aber QT-Zeit verlängernd und ist deswegen proarrhythmogen. Basierend auf den verfügbaren Daten stellt das BfArM auch hier fest, „dass die Wirksamkeit von Domperidon zur Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen erwiesen ist, nicht jedoch für andere Indikationen“ und limitiert den Einsatz generell auf höchstens 30 mg pro Tag für längstens sieben Tage.

Weder für Metoclopramid noch für Domperidon gibt es kontrollierte Langzeitstudien bei Gastroparese. Insofern ist der Langzeiteffekt tatsächlich nicht belegt. Allerdings wurde ebenso wenig gezeigt, dass eine langfristige Therapie (ggf. mit kalkulierten Pausen/Wechsel) ineffektiv ist. Außerdem vernachlässigen die Beschlüsse von EMA und BfArM vollständig, dass es überhaupt keine zugelassenen medikamentösen Therapiealternativen bei Gastroparese gibt. Dies wirft für behandelnde Ärzte und Patienten erhebliche rechtliche und finanzielle Probleme auf und kann zudem viel mehr Menschen betreffen, als bislang angenommen wurde. Neue Studien zeigen nämlich, dass fast 2 % der Bevölkerung Symptome aufweisen, die auf eine verzögerte Magenentleerung schließen lassen (25).

Erythromycin ist ein Motilin-Rezeptor-Agonist. Die Substanz wirkt prokinetisch und beschleunigt die Magenentleerung durch eine starke Steigerung der antralen Motilität (26). Hierfür sind sehr viel niedrigere Dosen erforderlich, als für die antibiotische Therapie, nämlich 50–100 mg bei i.v.-Gabe bzw. 250 mg oral kurz vor den Mahlzeiten. Allerdings vermindert Erythromycin gleichzeitig die Relaxationsfähigkeit des Magenfundus. Hierdurch können Symptome wie Völlegefühl und Übelkeit verstärkt werden. Dies erklärt vermutlich, weshalb es nur bei einem Teil der Patienten zu einer Besserung der Symptomatik kommt (27). Außerdem ist Erythromycin wegen seiner antibiotischen Wirkung nicht gut für die Langzeittherapie der Magenentleerungsstörung geeignet, und der Effekt auf die Magenentleerung unterliegt einer starken Tachyphylaxie. Zudem wird es in dieser Indikation ggf. *off label* eingesetzt. Zu bedenken ist auch die potenzielle proarrhythmogene Wirkung von Erythromycin.

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/metoclopramid_zusammenfassung.pdf

<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-domperidon.pdf>

Prucaloprid ist im Gegensatz zu Cisaprid, das wegen kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde, ein selektiver 5-HT₄-Rezeptor-Agonist. Die Affinität zu kardialen Kaliumkanälen ist 20-fach geringer als bei Cisaprid, sodass kardiale Nebenwirkungen äußerst selten vorkommen (28). Zahlreiche Studien belegen die prokinetische Wirkung von Prucaloprid am Kolon mit Erhöhung der Stuhlfrequenz und deutlicher Symptombesserung bei schwerer chronischer Obstipation (29). Bislang war Prucaloprid nur zur Behandlung der Obstipation bei Frauen zugelassen, sofern diese auf Laxantien nicht ansprechen oder die Laxantientherapie nicht vertragen. Mittlerweile wurde bei Männern eine gleich gute Wirksamkeit gezeigt (30) und die Zulassung ebenfalls erteilt. Abhängig vom Alter und von der Nierenfunktion wird eine Dosis von (1–)2 mg pro Tag empfohlen, bis zu 4 mg pro Tag wurden in Studien gegeben bei guter Verträglichkeit (28). Schwerwiegende Nebenwirkungen sind bei Prucaloprid bisher insgesamt nicht bekannt (31). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhö, die bei den weitaus meisten Patienten nach dem ersten Behandlungstag abklingen. Hierüber muss der Patient vor Einnahme informiert werden. Die Wirkung des Präparates auf die Magenentleerung ist noch unzureichend untersucht, es konnte aber gezeigt werden, dass Prucaloprid auch die Magenentleerung bei Patienten mit verzögertem Kolontransit beschleunigt (32). Bei Gesunden wurde ebenfalls eine deutliche Beschleunigung der Magenentleerung gegenüber Placebo gezeigt, allerdings mit der erhöhten Dosis von 4 mg (9). Beim probatorischen Einsatz bei Patienten, die auf andere Prokinetika nicht ansprechen, lassen sich im Einzelfall gute Effekte auf die Magenentleerung (Abbildung 3) und die Symptomatik erzielen (33), es handelt sich aber ggf. wiederum um einen *off label use*.

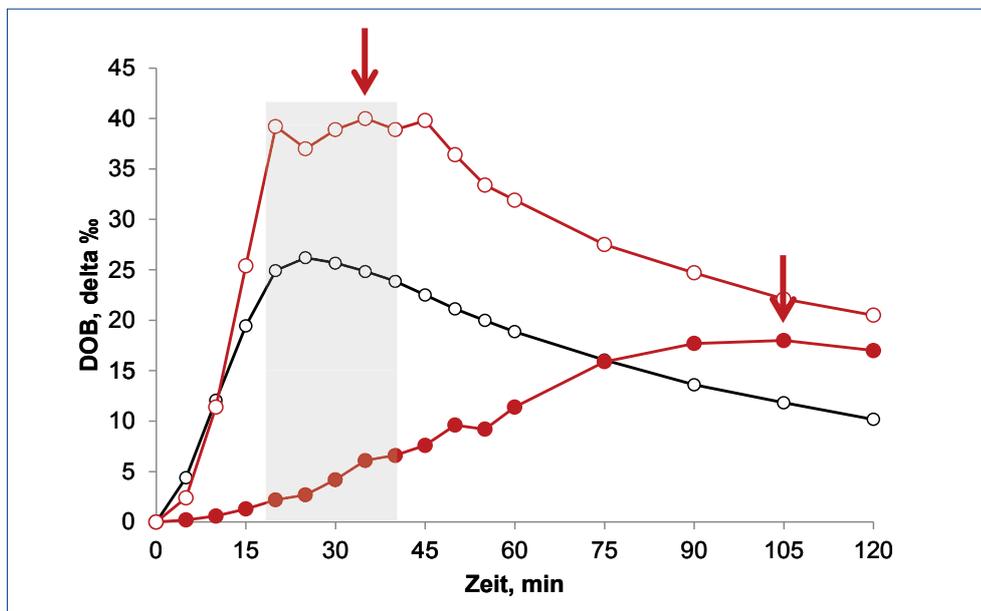


Abbildung 3: ¹³C-Acetat-Atemtest zur Messung der Magenentleerung von Flüssigkeiten bei einem Patienten mit schwerer Magenentleerungsstörung (in rot) vor (gefüllte Kreise) und unter (offene Kreise) prokinetischer Therapie im Vergleich zu Gesunden (in schwarz)

Die Zeit bis zum Auftreten der maximalen ¹³C-Exhalation wird bei diesem Test als Maß für die Magenentleerungsgeschwindigkeit benutzt (Normalbereich grau schattiert). Vor Therapie war der Patient bei Gastroparese nicht in der Lage, feste Nahrung zu sich zu nehmen. Unter prokinetischer Therapie mit Domperidon und Prucaloprid normalisierte sich die Magenentleerungsgeschwindigkeit (Rückgang der Magenentleerungszeit für Flüssiges von 105 min auf 35 min), und der Patient konnte wieder normal essen.

Sowohl neue 5-HT₄-Agonisten als auch Motilin-Agonisten und Medikamente, die andere Wirkmechanismen haben, zum Beispiel an Ghrelin-Rezeptoren angreifen, befinden sich in der klinischen Entwicklung oder sind teils in anderen Ländern verfügbar, werden in Deutschland voraussichtlich in absehbarer Zeit aber nicht zugelassen.

Das pflanzliche Mischpräparat STW 5 ist nicht für die Gastroparese, wohl aber für die funktionelle Dyspepsie zugelassen, bei der gastrale Motilitätsstörungen zur Symptomatik beitragen können. Im Tierversuch und bei Gesunden scheint es die gastrale Motilität regionenspezifisch zu beeinflussen, nämlich eine Relaxation des Fundus bei gesteigerter Kontraktilität im Antrum zu bewirken (34;35). Es könnte bei einem Teil der Patienten mit dyspeptischen Symptomen und weniger ausgeprägter Verzögerung der Magenentleerung symptomlindernd sein, beschleunigt die Magenentleerung beim Menschen aber nicht (35;36).

Interessenkonflikte

Die Autorin hat in den vergangenen drei Jahren für Vortragstätigkeiten, Beratertätigkeiten oder die Teilnahme an klinischen Studien persönlich oder für ihre Forschungstätigkeit Gelder von folgenden Firmen erhalten: Abbott, Abbvie, Almirall, Aptalis, Astra Zeneca, Falk, Given Imaging, Lilly, Mundipharma, Norgine, Shire, Standard Instruments, Steigerwald.

Fazit für die Praxis

Während schwere Motilitätsstörungen des Ösophagus eher selten sind, werden Entleerungsstörungen des Magens mit zunehmender Häufigkeit beobachtet (bei bis zu 2 % der Bevölkerung). Beide können schwerwiegende Ernährungsstörungen zur Folge haben. Im Kontrast zu diesem klinischen Bedarf ist die medikamentöse Therapie der Motilitätsstörungen des oberen Gastrointesti-

naltraktes eingeschränkt wirksam, nicht zulassungskonform („off-label-use“) bzw. aufgrund von Nutzen-Risiken-Erwägungen der Zulassungsbehörden nicht mehr zulässig oder in Deutschland nicht verfügbar. In absehbarer Zukunft wird sich an dieser Situation zumindest in Deutschland nichts ändern.

Literatur

- Keller J, Wedel T, Seidl H et al.: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie intestinaler Motilitätsstörungen. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 374-390.
- Jung HK, Choung RS, Locke GR et al.: The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009; 136: 1225-1233.
- Keller J, van der Voort I, Pehl C et al.: Durchführung und Interpretation der Ösophagusmanometrie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM), für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und für Allgemein- und Viszeralchirurgie. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 830-845.
- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M et al.: The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 160-174.
- Tutuian R, Castell DO: Review article: oesophageal spasm – diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1393-1402.
- Pimentel M, Bonorris GG, Chow EJ, Lin HC: Peppermint oil improves the manometric findings in diffuse esophageal spasm. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 27-31.
- Keller J, Jahr C, Fibbe C et al.: Motilitätsstörungen. In: Layer P, Rosien U (Hrsg.): *Praktische Gastroenterologie*. 4. Aufl., München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier, 2011; 420-429.
- Vanuytsel T, Bisschops R, Farré R et al.: Botulinum toxin reduces Dysphagia in patients with nonachalasia primary esophageal motility disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1115-1121.e2.
- Kessing BF, Smout AJ, Bennink RJ et al.: Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1079-1086.
- Shaheen NJ, Adler J, Dedrie S et al.: Randomised clinical trial: the 5-HT₄ agonist revexepride in patients with gastro-oesophageal reflux disease who have persistent symptoms despite PPI therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 649-661.
- Tack J, Zerbib F, Blondeau K et al.: Randomized clinical trial: effect of the 5-HT₄ receptor agonist revexepride on reflux parameters in patients with persistent reflux symptoms despite PPI treatment. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 258-268.
- von Renteln D, Inoue H, Minami H et al.: Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 411-417.
- Roman S, Kahrilas PJ: Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 27-43.
- Allescher HD, Storr M, Seige M et al.: Treatment of achalasia: botulinum toxin injection vs. pneumatic balloon dilation. A prospective study with long-term follow-up. *Endoscopy* 2001; 33: 1007-1017.
- Harju E, Heikkilä J, Larmi TK: Effect of guar gum on gastric emptying after gastric resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 18-20.

(Zitate 16–36 siehe folgende Seite.)

PD Dr. med. Jutta Keller, Hamburg
j.keller@ik-h.de

- 16 Tack J, Arts J, Caenepeel P et al.: Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 583-590.
- 17 Geer RJ, Richards WO, O'Dorisio TM et al.: Efficacy of octreotide acetate in treatment of severe postgastrectomy dumping syndrome. *Ann Surg* 1990; 212: 678-687.
- 18 Vecht J, Lamers CB, Masclee AA: Long-term results of octreotide-therapy in severe dumping syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 619-624.
- 19 Arts J, Caenepeel P, Bisschops R et al.: Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 432-437.
- 20 Olausson EA, Storsrud S, Grundin H et al.: A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 375-385.
- 21 Homko CJ, Duffy F, Friedenberg FK et al.: Effect of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 501-508.
- 22 Patterson D, Abell T, Rothstein R et al.: A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1230-1234.
- 23 Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G: Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999; 60: 422-427.
- 24 Rao AS, Camilleri M: Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 11-19.
- 25 Rey E, Choung RS, Schleck CD et al.: Prevalence of hidden gastroparesis in the community: the gastroparesis "iceberg". *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 34-42.
- 26 Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G et al.: Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990; 322: 1028-1031.
- 27 Maganti K, Onyemere K, Jones MP: Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 259-263.
- 28 Tack J, Camilleri M, Chang L et al.: Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 745-767.
- 29 Tack J, van Outryve M, Beyens G et al.: Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009; 58: 357-365.
- 30 Yiannakou Y, Bouchoucha M, Schiefke I et al.: [929g] Efficacy and safety of prucalopride in men with chronic constipation: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2014; 146 (Suppl. 1): S-160.
- 31 Camilleri M, Beyens G, Kerstens R et al.: Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1256-e117.
- 32 Bouras EP, Camilleri M, Burton DD et al.: Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology* 2001; 120: 354-360.
- 33 Keller J, Michaelis S, Fibbe C, Layer P: Behandlung der diabetischen Gastroparese mit Prucaloprid: Ein Fallbericht. Poster auf dem 117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Wiesbaden 2011: PS 41.
- 34 Hohenester B, Ruhl A, Kelber O, Schemann M: The herbal preparation STW5 (Iberogast) has potent and region-specific effects on gastric motility. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 765-773.
- 35 Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A et al.: Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1276-1283.
- 36 Braden B, Caspary W, Börner N et al.: Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 632-638, e25.

Therapie aktuell

Opioide bei nichttumorbedingten Schmerzen

Zusammenfassung

Opioide werden weltweit zunehmend eingesetzt. Dabei sind vor allem nichttumorbedingte Schmerzen die Hauptindikation. In der jetzt gründlich überarbeiteten S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) wurden Indikationen und Langzeitverordnung besonders untersucht. Bei neuropathischen Schmerzen (insbesondere diabetische Polyneuropathie) und Arthroseschmerzen gibt es eine nachgewiesene Wirksamkeit, für alle anderen Indikationen ist die Datenlage entweder unzureichend oder Opioide werden nicht empfohlen, wie z. B. bei chronischen Kopfschmerzen und funktionellen Störungen (z. B. Fibromyalgie, Reizdarm). Wichtig bei allen Opioidanwendungen ist, dass diese nicht die einzige Therapie sind, sondern dass sie eingebettet sein sollen in aktivierende Therapien (Physiotherapie, Psychotherapie). Nach gründlicher Aufklärung ist eine regelmäßige Überprüfung der Wirksamkeit und Indikation unerlässlich.

Rittner, H. L.

Abstract

Opioids are used increasingly worldwide. Non-cancer-related pain is the main indication. In the thoroughly revised S3 guideline "Long-term use of opioids for chronic non-cancer-related pain" (LONTS) indications and long-term prescription were particularly investigated. Opioids are effective in neuropathic pain (especially diabetic polyneuropathy) and pain due to osteoarthritis. For all other indications, there is insufficient data available or opioids are not recommended, e.g. in chronic headache and functional disorders (such as fibromyalgia, irritable bowel syndrome). It is important for all opioid applications that they are not prescribed as the only treatment, but that prescription should be embedded in activating therapies (physiotherapy, psychotherapy). After informed consent, regular monitoring of the effectiveness and indication is essential.

Einleitung

Knapp 8 % der Bevölkerung in Deutschland leiden an chronischen nichttumorbedingten Schmerzen, die sie deutlich beeinträchtigen. Dass diese sehr häufig mit Opioiden behandelt werden, zeigt in Deutschland der Anteil von Opioidverschreibungen für Nichttumorschmerz (BARMER GEK Arzneimittelreport 2012). Dieser liegt bei 77 %. International ist die Langzeitanwendung von Opioiden sehr umstritten (1). Insbesondere die Sicherheit dieser Medikamente wird in den USA aktuell kontrovers diskutiert. Die kürzlich veröffentlichte Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen liefert eine differenzierte Analyse der aktuellen Studienlage (2-4).

Im Rahmen der Erstellung dieser Leitlinie wurden mögliche Therapieindikationen definiert, aber auch Vergleiche zwischen den einzelnen Präparaten bzw. mit anderen Therapien bei speziellen Indikationen analysiert. In den Studien wurden drei zeitliche Kategorien definiert: kurzfristiger Einsatz (4–12 Wochen), mittelfristiger Einsatz (13–25 Wochen) und langfristige Therapie über 25 Wochen. Wenn es die Studienlage erlaubte, gab es eine getrennte Analyse.

BARMER GEK
Arzneimittelreport 2012:

[http://www.barmer-gek.de/
barmer/web/Portale/
Presseportal/Subportal/
Presseinformationen/
Archiv/2012/120626
-Arzneimittelreport-
2012-Arzneimittelreport-
2012-Pressmappe,pro-
perty=Data.pdf](http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2012/120626-Arzneimittelreport-2012-Arzneimittelreport-2012-Pressmappe,property=Data.pdf)

Hinsichtlich der Indikationen gibt es wiederum drei Kategorien: 1. Krankheiten, bei denen aufgrund der Studienlage eine Opioidtherapie wirksam ist, 2. Krankheiten, bei denen die Studienlage uneinheitlich ist, aber eine Opioidtherapie als Versuch angeboten werden kann und 3. Diagnosen, bei denen eine Therapie aufgrund der Studienlage nicht sinnvoll ist. Insgesamt ist die Empfehlung bei allen Indikationen, Opioide für einen definierten Zeitraum und nicht allein zu verordnen, sondern nur zusammen mit Therapien, bei der die Patienten selbst aktiv mitarbeiten (körperliches Training, Entspannungstraining etc.) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Indikationen für eine Opioidtherapie bei Nichttumorschmerz

1. Belegte Wirksamkeit	2. Individueller Therapieversuch	3. Nicht empfohlen/ keine Wirksamkeit
<ul style="list-style-type: none"> – diabetische Polyneuropathie – evtl. andere neuropathische Schmerzen (Postzosterneuralgie, Radikulopathien, Polyneuropathien) – Arthroseschmerzen – chronischer Rückenschmerz 	<ul style="list-style-type: none"> – chronische Schmerzen bei Osteoporose – chronische postoperative Schmerzen – chronische Ischämieschmerzen der Extremitäten – chronische Weichteilschmerzen bzw. Kontrakturen – komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) 	<ul style="list-style-type: none"> – primäre Kopfschmerzen – funktionelle Störungen (e. g. Reizdarm, Fibromyalgiesyndrom) – Schmerzen als Symptom von primär psychiatrischen bzw. affektiven Erkrankungen – chronische Pankreatitis – chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen

1. Wirksamkeit und möglicher Einsatz von Opioiden

Es gibt zwei chronische Schmerzsyndrome, bei denen eine Opioidtherapie für die Dauer von vier bis zwölf Wochen angeboten werden kann: *diabetische Polyneuropathie* und *chronischer Arthroseschmerz*. Ebenso können Opioide zur Behandlung von anderen *neuropathischen Schmerzen*, wie Postzosterneuralgie, Phantomschmerz, Schmerzen nach Rückenmarksverletzung, Radikulopathien und andere Polyneuropathien, angeboten werden. Es liegen derzeit keine Hinweise vor, dass Antidepressiva oder Antikonvulsiva hier vorrangig einzusetzen wären. Die aktuellste Metaanalyse zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen hat dagegen Opioide als eine Drittlinientherapie eingestuft (5). Die Abstufung in der Wahl der Medikamente bei neuropathischen Schmerzen wird allerdings kontrovers gesehen. Beim individuellen Patienten können Komorbiditäten oder potenzielle Nebenwirkungen (z. B. Gewichtszunahme) für den Einsatz der einen oder anderen Substanzklasse sprechen.

Ferner können Opioide bei *chronischem Arthroseschmerz* für vier bis zwölf Wochen angeboten werden (6). Diese „Kann-Empfehlung“ gilt auch für den chronischen Rückenschmerz (7). Tritt allerdings die gewünschte Schmerzlinderung und/oder Funktionsverbesserung nicht ein, sollen opioidhaltige Medikamente abgesetzt werden. In der Nationalen Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz werden bei chronischen Schmerzen multimodale Programme empfohlen. Bei *rheumatoider Arthritis* kann eine begrenzte Therapie von Opioiden über sechs Wochen angeboten werden. Der Standard hier sind eher NSARs. Die Gabe von Opioiden bei rheumatoider Arthritis sollte eine Ausnahme sein und zeitlich begrenzt werden.

2. Möglicher Einsatz von Opioiden: individuelle Therapieversuche

Bei Patienten/Patientinnen mit den folgenden Erkrankungen ist die Datenlage zur Opioidtherapie nicht ausreichend, um eine Empfehlung für Opiode auszusprechen; daher können Opiode als individueller Therapieversuch über vier bis zwölf Wochen und bei nachgewiesenem Erfolg auch längerfristig eingesetzt werden: Dazu zählen *chronische Knochenschmerzen* bei Osteoporose (Wirbelkörperfrakturen), *chronische postoperative Schmerzen*, *chronische Ischämieschmerzen* der Extremitäten, *chronische Weichteilschmerzen* bei Dekubitus oder Kontrakturen sowie das *komplexe regionale Schmerzsyndrom*. Hierbei sind ganz besonders die praktischen Hinweise (s. u.) zu beachten.

3. Nicht empfohlene Indikationen

Bei Patientinnen und Patienten mit *primären Kopfschmerzen* (Spannungskopfschmerzen und Migräne) sollten aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials und der vermehrten Chronifizierung von Kopfschmerzen unter opioidhaltigen Analgetika im Sinne eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes Opiode nicht eingesetzt werden. Ebenso sollten Patientinnen und Patienten mit *Schmerzen bei funktionellen Störungen* (Reizdarm, Fibromyalgie, chronische Unterbauchschmerzen) nicht mit Opioiden behandelt werden. Lediglich Tramadol – vermutlich über die Hemmung der Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin – kann über vier bis zwölf Wochen beim Fibromyalgiesyndrom erwogen werden. Ungünstigerweise geben gerade Patientinnen und Patienten mit hohen psychosozialen Anteilen der Schmerzsymptomatik hohe Schmerzintensitäten und Leidensdruck an, die den Arzt dazu verleiten können, Opiode als „stärkste“ Schmerzmittel zu verordnen. Dies erfordert hohe ärztliche Kunst und eine gute Patientenführung, um diese Patientinnen und Patienten sinnvoll – und ohne Opiode – zu behandeln.

Als dritte Gruppe sind bei Patientinnen und Patienten mit *chronischen Schmerzen als Symptom psychischer Störungen* Opiode nicht indiziert. Dazu gehören Depressionen, Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörungen und eine anhaltende somatoforme Schmerzstörung. Die Differenzierung dieser Schmerzen ist häufig nur durch eine fachärztliche Exploration und/oder Verlaufsbeobachtung zu erkennen. Insbesondere bei schweren affektiven Erkrankungen oder bei Suizidalität sollte nicht mit Opioiden behandelt werden.

Auch bei der chronischen Pankreatitis sowie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sollten Opiode über vier Wochen nicht angeboten werden, denn es gibt gute Hinweise darauf, dass diese Therapie nicht wirksam bzw. mit relevanten Nebenwirkungen verbunden ist.

Wie sollten in der Praxis Opiode bei Nichttumorschmerz angewendet werden? Besonderheiten bei der Verordnung und Aufklärung

Wenn einem Patienten/einer Patientin prinzipiell Opiode angeboten werden können, sollte mit ihm/ihr im Sinne einer *partizipierenden Entscheidung* Vor- und Nachteile sowie Alternativen (s. u.) erläutert werden. Zu den nachfolgenden Ausführungen gibt es entsprechende Informationsblätter (siehe rechts). Voraussetzung für die Opioidverordnung sind eine gründliche Anamneseerhebung inklusive des klinischen Status, die Beurteilung des Funktionsniveaus,

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_04.pdf

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_05.pdf

eine psychosoziale Anamnese und ein Screening für aktuelle und/oder frühere psychische Störungen.

Ebenso wichtig ist eine dokumentierte mündliche und/oder schriftliche Aufklärung inklusive verkehrs- und arbeitsplatzrelevanter Aspekte.

Opioide sollten bei Nichttumorschmerz nie die einzige Behandlung sein, sondern eingebettet sein in (möglichst eigenständige) physikalische, physiotherapeutische und psychotherapeutische Therapiebestandteile inklusive einer Veränderung des Lebensstils. Zu Beginn der Behandlung sollten *individuelle realistische Therapieziele* gesetzt werden, wie z. B. 30 % Schmerzreduktion und/oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit (Gehstrecke, Arbeitsfähigkeit etc.). Bei der Aufklärung ist an genaue Einnahmeregungen, „nur ein verschreibender Arzt“, sichere Aufbewahrung und Entsorgung sowie Konsequenzen der Nichtadhärenz zu denken. Ebenso sollte die regelmäßige Überprüfung der Indikation vereinbart werden.

Nachteile der längerfristigen Opioidtherapie sind bei Jüngeren vor allem Libidoverlust, emotionale Störungen, Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und Reaktionsfähigkeit (Arbeitsplatz/Fahrtüchtigkeit) sowie physische Abhängigkeit. Bei älteren Patienten/Patientinnen sind Sturzgefahr und Verwirrtheit wichtige Nachteile. Gerade auch wegen dieser Nachteile sollten zentral wirksame Substanzen wie Hypnotika oder Tranquillizer vorher abgesetzt werden. Zu Beginn der Therapie können vorübergehend Übelkeit und Erbrechen auftreten, die für zwei bis vier Wochen antiemetisch behandelt werden können. Obstipation bleibt meist langanhaltend eine Nebenwirkung, daher ist eine spezifische Prophylaxe auf Dauer notwendig. Insbesondere schwere Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosis (8).

In der *Praxis* sollte bei Nichttumorschmerzen keine Bedarfsmedikation mit nichtretardierten Opioiden verordnet, sondern nur Medikamente mit verzögerter Freisetzung eingesetzt werden, da diese ein niedrigeres Risiko für Stürze bzw. eine Suchtentwicklung haben. Dazu zählen auch Tramadol- oder Tilidintropfen. Fentanylnasensprays sind nur für Krebschmerzen zugelassen. Die Wahl des Opioids hängt auch von Nebenerkrankungen wie Leber- oder Niereninsuffizienz ab. Sind über 120 mg Opioidäquivalent pro Tag notwendig, sollte an Toleranzentwicklung und/oder missbräuchlichen Gebrauch gedacht werden. Bei älteren Patienten sollten Opioide mit einer Dosisreduktion von 25–50 % begonnen werden. Bei Kindern ist die längerfristige Opioidtherapie Spezialisten vorbehalten.

Für die *Beendigung der Opioidtherapie* gibt es verschiedene Gründe. Selbstverständlich sollten Opioide wieder schrittweise abgesetzt werden, wenn die Therapieziele im Rahmen der *Therapieüberwachung* nicht erreicht werden. Ebenso ist regelmäßig eine Evaluation von Anzeichen von Fehlgebrauch oder Missbrauch notwendig. Zu solchen Anzeichen gehören psychische Veränderungen, mangelnde Therapieadhärenz sowohl zu den Opioiden als auch zu den anderen aktivierenden Therapien, Verlangen nach kurzwirksamen Opioiden, psychotrope Wirkungen, Widerstand gegen Änderungen der Therapie, obwohl negative Wirkungen erkennbar sind.

Auch bei allen anderen Patientinnen und Patienten wird Dosisreduktion oder Medikamentenpause nach sechs Monaten empfohlen. Neben der spontanen Symptomverbesserung könnten auch die parallel durchgeführten physiotherapeutischen/körperlich aktivie-

renden Maßnahmen oder die psychotherapeutischen Verfahren eine Opioidtherapie entbehrlich machen. Die Reduktion oder das Absetzen kann zu Entzugserscheinungen führen; stützende medikamentöse und psychotherapeutische/physiotherapeutische Behandlungen können notwendig werden.

Sind Opiode bei chronischen neuropathischen Schmerzen indiziert?

Opiode haben eine nachgewiesene Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen (9). Die meisten Studien wurden bisher zur diabetischen Polyneuropathie und zur Postzosterneuralgie durchgeführt, auch wenn letztere Erkrankung nur eine Prävalenz von 0,07 % hat. Zu allen anderen neuropathischen Schmerzsyndromen (Radikulopathie, multiple Sklerose etc.) und Mischformen gibt es keine Daten. Bei einer mittleren Studiendauer von sechs Wochen in der Analyse von Sommer et al. (9) waren in den gepoolten Daten aus zwölf randomisierten klinischen Studien Opiode schmerzlindernder als Placebo, hatten aber mehr Nebenwirkungen. Unklar ist vor allem, ob dies auch zu einer besseren körperlichen Funktionsfähigkeit führt. Es gibt leider keine ausreichende Zahl von Studien, die Opiode mit Antidepressiva oder Antikonvulsiva direkt vergleichen. Daher ist die Unterscheidung in Erstlinien- und Zweitlinientherapie schwierig. Sinnvoller ist eine multifaktorielle Evaluation, die Nutzen und Risiken sorgfältig abwägt, solange es keine neuen Studien gibt. Auch beim neuropathischen Schmerz gibt es keine Hinweise, dass ein bestimmtes Opioid einem anderen überlegen ist. In der Gesamtanalyse wurden Oxycodon, Morphin, Tramadol und Tapentadol betrachtet.

Gibt es Unterschiede zwischen den verschiedenen Opioiden?

In Deutschland werden nach Analysen der Krankenkasse Barmer GEK vor allem transdermal verabreichte Opiode verschrieben. Unklar ist aber, ob Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der Opiode in Direktvergleichen über vier Wochen sich überhaupt unterscheiden. In einer systematischen Übersicht zu dieser Frage konnte in der gepoolten Datenanalyse eines Opioids eines Sponsors im Vergleich mit einem Standardopiod kein Unterschied hinsichtlich Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung, schwerer unerwünschter Ereignisse und Mortalität gefunden werden (10). Transdermale Systeme unterscheiden sich nicht in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von oraler Einnahme. Die Wahl des Opioids hängt vermutlich mit Komorbidität oder Präferenzen von Patient und Arzt zusammen, sollte aber auch Kosten mit einbeziehen.

Sind Opiode bei Nichttumorschmerzen besser als Nichtopiode?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden neun Studien ausgewertet, die Opiode in Abhängigkeit von der Indikation mit NSAR, Flupirtin, Antidepressiva oder Antiarrhythmika verglichen (11). Hinsichtlich Schmerzreduktion, Funktionalität, Verträglichkeit und Sicherheit waren Opiode den Nichtopioiden nicht überlegen. Insofern gibt es (bisher) keine Hinweise auf opioidpflichtige Nichttumorschmerzen. In der Behandlung von Arthrosen waren kurzfristig (4–12 Wochen) NSAR den Opioiden hinsichtlich Funktionalität und Verträglichkeit überlegen.

In der klinischen Praxis müssen Komorbiditäten, die eine Kontraindikation beinhalten, spezifische Nebenwirkungen für den einzelnen Patienten, vorausgegangenes Ansprechen auf

bestimmte Analgetika und Präferenzen des Patienten mit berücksichtigt werden. Insgesamt sollte die Studienlage hinsichtlich bestimmter Krankheitsbilder deutlich verbessert werden.

Unter welchen Voraussetzungen ist eine Langzeittherapie sinnvoll?

Ein Langzeiteinsatz von Opioiden über zwölf Wochen ist in klinischen Studien kaum bis gar nicht untersucht. Dies steht im eklatanten Widerspruch zur Versorgungslage in Deutschland und auch international. In einer kürzlich veröffentlichten Analyse wurden elf offene Anschlussstudien bei Patienten mit Kreuz- oder Arthroseschmerzen sowie neuropathischen Schmerzen eingeschlossen (3;6;12). Nur wenige Patienten führen in diesen Langzeitstudien über sechs Monate die Opioidtherapie weiter, hatten dann aber eine gute Wirkung bei gleichbleibender Dosis. Daher sollten nur klare Responder über drei Monate hinaus mit Opioiden behandelt werden. Ferner sollten die Patienten gründlich überwacht (s. o.) und Dosierungen von über 120 mg Opioidäquivalent vermieden werden.

Fazit für die Praxis

- Retardierte Opiode können bei Nichttumorschmerz indiziert sein.
- Retardierte Opiode gibt es nicht allein, sondern nur zusammen mit einer Begleittherapie, die die aktive Mitarbeit des Patienten erfordert.
- Therapieziele sind angemessene Schmerzlinderung und/oder Funktionsverbesserung.
- Es gibt keine Hinweise, dass ein retardiertes Opioid einem anderen oder eine Darreichungsform der anderen überlegen ist.
- Nichtretardierte Opiode haben keine Indikation bei Nichttumorschmerz.

Literatur

- 1 Katz JA, Swerdlow MA, Brass SD et al.: Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2015; 84: 1503-1505.
- 2 Häuser W, Bernardy K, Maier C: Langzeittherapie mit Opioiden bei chronischem nicht-tumorbedingtem Schmerz: Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in offenen Anschlussstudien über mindestens 26 Wochen. *Schmerz* 2015; 29: 96-108.
- 3 Häuser W, Bock F, Engeser P et al.: Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie LONTS: Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. *Schmerz* 2015; 29: 109-130.
- 4 Häuser W, Klose P, Welsch P et al.: Methodenreport der aktualisierten Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“. *Schmerz* 2015; 29: 8-34.
- 5 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173.
- 6 Schaefer R, Welsch P, Klose P et al.: Opiode bei chronischem Arthroseschmerz: Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 2015; 29: 47-59.
- 7 Deyo RA, Von Korff M, Duhrkoop D: Opioids for low back pain. *BMJ* 2015; 350: g6380.
- 8 Chou R, Turner JA, Devine EB: The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162: 276-286.
- 9 Sommer C, Welsch P, Klose P: Opiode bei chronischem neuropathischem Schmerz: Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 2015; 29: 35-46.
- 10 Lauche R, Klose P, Radbruch L et al.: Opiode bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen – gibt es Unterschiede? Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten Direktvergleichen von Opioiden über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 2015; 29: 73-84.
- 11 Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W: Opiode bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen – sind sie Nichtopioidanalgetika überlegen? Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten Direktvergleichen von Opioiden und Nichtopioidanalgetika über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 2015; 29: 85-95.
- 12 Petzke F, Welsch P, Klose P et al.: Opiode bei chronischem Kreuzschmerz: Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 2015; 29: 60-72.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Prof. Dr. med. Heike L. Rittner,
Würzburg
rittnerh@ukw.de

Opioinduzierte Obstipation

Zusammenfassung

Opioide haben einen bedeutenden Stellenwert in der Therapie starker Schmerzen und kommen bei chronischen Schmerzen auch häufig längerfristig zum Einsatz. Neben der gewünschten Analgesie, die über μ -Opioidrezeptoren im Gehirn vermittelt wird, führen Opioide gleichzeitig durch Aktivierung peripherer μ -Opioidrezeptoren im enterischen Nervensystem zu verschiedenen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ein führendes Problem stellt dabei die opioinduzierte Obstipation (opioid-induced obstipation, OIC) dar, welche nicht nur die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und Therapieabbrüche fördert, sondern auch Komplikationen verursachen kann. Daher ist ein verstärktes Bewußtsein für diese Begleitproblematik einer Opioidbehandlung wichtig, und eine OIC sollte frühzeitig erfasst und behandelt werden. Dabei sollen im Sinne eines Stufenschemas zu Beginn zunächst herkömmliche, symptomatische Behandlungsformen der Obstipation zum Einsatz kommen. Bei unzureichendem Effekt oder schlechter Verträglichkeit sind die neuen, peripher aktiven μ -Opioidrezeptorantagonisten (peripherally-acting μ -opioid receptor antagonists, PAMORA) Reservepräparate, deren Stellenwert derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann.

Andresen, V.
Wedel, T.

Abstract

Opioids are of great value in the treatment of strong pain. The analgesic effects of opioids are mediated by μ -opioid receptors in the central nervous system. By activating peripheral μ -opioid receptors in the enteric nervous system they evoke miscellaneous gastrointestinal side effects. A leading problem is opioid-induced obstipation (OIC), which not only affects the quality of life of the patients and leads to therapy discontinuation, but can also cause complications. Therefore, it is important to be aware of these accompanying problems of opioid treatment, and an OIC should be recognised and treated early. At first, conventional symptomatic forms of treatment of obstipation should be used within an escalation plan. In case of insufficient efficacy or poor tolerance new, peripherally-acting μ -opioid receptor antagonists (PAMORA) can be used despite uncertainties concerning the efficacy.

Die Rolle von Opioiden im Gastrointestinaltrakt

Die wesentlichen Funktionen des Gastrointestinaltraktes (GIT), wie z. B. die intestinale Motilität, Sekretion, Resorption und Durchblutung, werden durch das enterische Nervensystem (ENS) weitgehend unabhängig vom zentralen Nervensystem (ZNS) gesteuert. Der Plexus myentericus des ENS erstreckt sich zwischen der Längs- und Ringmuskelschicht und ist maßgeblich für die Steuerung der Darmmuskulatur verantwortlich. Der Plexus submucosus besteht aus einem inneren und äußeren ganglionären Nervengeflecht, liegt in Nachbarschaft zur Mukosa und ist für die luminale Reizaufnahme sowie Steuerung der Sekretion verantwortlich.

Eine der wichtigsten Funktionen des ENS ist der peristaltische Reflex (Abbildung 1) zur Steuerung der propulsiven motorischen Aktivität. Grundlage für den peristaltischen Reflex sind lokale Reflexbögen auf der Ebene des ENS. Dabei nehmen afferente Neurone luminale Reize auf und leiten sie über Interneurone an efferente Neurone weiter, die dann das sogenannte Effektororgan (glatte Muskelzellen der Darmwand) erreichen. Die Weiterleitung über Interneurone erfolgt dabei sowohl in orale als auch in aborale Richtung, um eine räumlich und zeitlich koordinierte Bewegung der Darmwandmuskulatur zu gewährleisten. Oralwärts wird durch exzitatorische Neurone eine Kontraktion der Darmwandmuskulatur hervorgerufen,

die den Speisebolus in aborale Richtung schiebt. Aboralwärts wird durch inhibitorische Neurone eine Relaxation der Darmwandmuskulatur hervorgerufen, die das Darmrohr erweitert und somit die Passage des Speisebolus nach aboral freigibt.

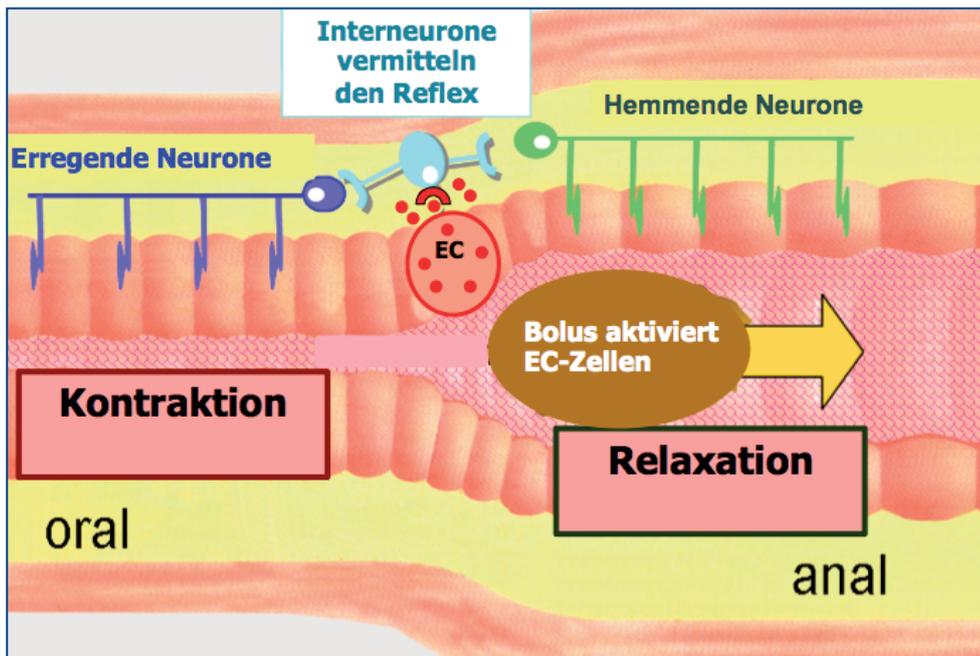


Abbildung 1: Peristaltischer Reflex

Die Funktionen des ENS werden über ein breites Spektrum von Neurotransmittersystemen vermittelt u. a. auch über das im GIT exprimierte Opioidsystem mit seinen verschiedenen Rezeptoren. Am weitesten im ENS verbreitet und untersucht sind dabei die μ -Opioidrezeptoren. Da Opioidrezeptoren u. a. auf solchen enterischen Nervenzellen exprimiert werden, die maßgeblich für die Steuerung der Darmwandmuskulatur und für die Steuerung der Drüsen im GIT verantwortlich sind, beeinflussen Opioide sowohl die gastrointestinale Motilität als auch die Sekretion.

Entstehung der opioidinduzierten Obstipation

(OIC = opioid induced constipation)

Die Rolle von Opioiden bei der Steuerung bzw. Beeinträchtigung gastrointestinaler Funktionen ist klinisch von besonderer Bedeutung, wenn opioidhaltige Medikamente zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Neben der gewünschten Schmerzlinderung, die über μ -Opioidrezeptoren im ZNS vermittelt wird, werden in der Peripherie gleichzeitig die gastrointestinalen Funktionen beeinträchtigt (1). Die wichtigste klinische Folge der Opioidwirkung am Darm ist dabei die opioidinduzierte Obstipation (OIC), die auf zwei wesentlichen Mechanismen beruht:

1. Hemmung des peristaltischen Reflexes

Im Vordergrund steht die Hemmung der peristaltischen Bewegungen und damit die Verlängerung der gastrointestinalen Passagezeit. Durch die längere Verweildauer im GIT wird

dem Speisebrei durch Wasserresorption vermehrt Flüssigkeit entzogen, was zu trockenem und hartem Stuhl führt. Zusätzlich erhöht sich der Ruhetonus der GIT-Sphinkteren (z. B. unterer Ösophagus sphinkter, Pylorus, Analsphinkter), was die GIT-Passagezeit wiederum verlängert.

2. Hemmung der gastrointestinalen Sekretion

Ebenfalls bedeutsam ist die durch Opioide verminderte Sekretion der Kopf- und Bauchspeicheldrüsen sowie die verminderte Sekretionsleistung von Magen, Dünn- und Dickdarm. Dadurch gelangt weniger Flüssigkeit nach intraluminal, was zur trockenen und harten Stuhlkonsistenz beiträgt.

Die OIC äußert sich durch typische Obstipationssymptome wie seltener, meist harter Stuhlgang, Notwendigkeit des starken Pressens und mühevoller, oft inkomplette Stuhlentleerung. Oft treten begleitend Völlegefühl, Bauchdruck/-schmerzen und Blähungen auf. Obstipationsbeschwerden können die Lebensqualität der Patienten ganz erheblich beeinträchtigen.

Die OIC ist die häufigste Komplikation der Opioidtherapie. Im Mittel ist jeder zweite mit Opioiden behandelte Patient betroffen. Die Häufigkeit variiert je nach untersuchtem Kollektiv zwischen 5 % und 95 % (2). Da die OIC auf einer systemischen Opioidwirkung beruht, spielen Unterschiede der Opioidsubstanzen und Applikationsarten keine Rolle. Eine Toleranzentwicklung wie bei anderen Opioidnebenwirkungen (z. B. Sedierung) besteht für die OIC in der Regel nicht.

Erschwerend kommt hinzu, dass viele Schmerzpatienten – insbesondere in der palliativen Situation – ein erhöhtes Obstipationsrisiko haben. Zu den ungünstigen Faktoren zählen verminderte körperliche Aktivität, reduzierter Allgemeinzustand, reduzierter Volumenstatus, höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, andere obstipationsfördernde Medikamente oder auch unmittelbare Erkrankungen/Beteiligung des Bauchraumes (z. B. Peritonealkarzinose). In Assoziation mit der S3-Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen-LONTS“ ist eine Handlungsempfehlung zum Management der opioidinduzierten Obstipation erschienen.

http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_08.pdf

Erfassung der opioidinduzierten Obstipation (OIC)

Zu Beginn jeder Opioidtherapie ist es wichtig, die Patienten im Rahmen der Aufklärung über das gesamte Nebenwirkungsspektrum der Opioide auch über das mögliche Auftreten einer OIC zu informieren und bereits prophylaktisch ein Makrogolpräparat mit zu verschreiben (s. u.). Zudem sollte man das Auftreten einer Obstipation während der Therapie frühzeitig erfassen. Dabei sollten regelmäßig Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und Beschwerden im Zusammenhang mit dem Stuhlgang abgefragt werden. Als Messinstrument bietet sich dafür zum Beispiel der für die OIC validierte Bowel Function Index (BFI) an. Dieser Index erfasst mittels einer numerischen Analogskala drei Bereiche:

- (1) Leichtigkeit der Defäkation (NAS: „0 = einfach“ bis „100 = mit größter Schwierigkeit“),
- (2) Gefühl der inkompletten Entleerung (NAS: „0 = überhaupt nicht“ bis „100 = sehr stark“),
- (3) persönliche Einschätzung der Obstipation (NAS: „0 = überhaupt nicht“ bis „100 = sehr

stark“). Der mittlere BFI entspricht dem Mittelwert der drei Variablen. Ein Wert $< 28,8$ gilt als normaler Stuhlgang. Je höher der Wert jedoch ansteigt, desto stärker ist die Obstipation (4). Der BFI wird oft als Messinstrument in klinischen Studien zur OIC verwendet. Dabei gelten Veränderungen von 12 Punktwerten als klinisch bedeutungsvoller Unterschied.

Therapie der opioidinduzierten Obstipation (OIC)

Das in der aktuellen S2k-Leitlinie Chronische Obstipation (2/2013) empfohlene Stufenschema sollte auch bei der OIC beachtet werden (5). Als Basis ist ein Versuch der Stuhlregulierung mit Ballaststoffen (vorzugsweise Quellstoffen) sinnvoll. Diese und weitere Basismaßnahmen (Vermeidung von Dehydratation und Inaktivität, Meidung weiterer obstipationsfördernder Medikamente) sind jedoch häufig nicht ausreichend effektiv. Quellstoffe werden aufgrund der gestörten Transportfunktion des Darmes teilweise auch schlecht vertragen. Als nächste Stufe kommen die klassischen Laxanzien zur Anwendung, wie Makrogol, Bisacodyl oder Natriumpicosulfat, deren Einsatz im klinischen Alltag etabliert ist. Allerdings gibt es zum spezifischen Einsatz von Laxanzien bei OIC nahezu keine Evidenz aus kontrollierten Placebo- oder Komparatorstudien (6). In einer einzigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte die Überlegenheit von Makrogol gegenüber Placebo bei der Behandlung einer Methadon-induzierten Obstipation gezeigt werden (7). Insofern ist auch Makrogol das bevorzugte Laxans, das Patienten auch bereits zu Therapiebeginn zusammen mit Opioiden als Begleitmedikation verschrieben werden sollte (neben Antiemetika für die ebenfalls häufig auftretende, sowohl peripher als auch zentral bedingte Übelkeit). Weitere kontrollierte Studien zu Laxanzien bei OIC wären zu wünschen, auch im direkten Vergleich mit neueren Therapieoptionen (s. u.).

Sind Laxanzien ineffektiv oder werden schlecht vertragen, kann der 5-HT₄-Agonist Prucaloprid zum Einsatz kommen, sofern keine höhergradigen Stenosen im Gastrointestinaltrakt bestehen. Prucaloprid verstärkt über die präsynaptische Aktivierung von 5-HT₄-Rezeptoren die Ausschüttung von Acetylcholin und somit den peristaltischen Reflex, wodurch direkt die Darmmotorik stimuliert wird. Für Prucaloprid wurde in einer Phase-II-Studie eine Wirksamkeit bei der OIC gezeigt (8). Die europäische Zulassung umfasst aktuell die laxanzienrefraktäre Obstipation bei Frauen und seit 2015 auch bei Männern (9).

Weitere Optionen mit eingeschränkter Verfügbarkeit in Deutschland

Auch weitere moderne medikamentöse Therapieoptionen für eine chronische Obstipation könnten für einen Einsatz bei der OIC sinnvoll sein, wenngleich diese Substanzen in Deutschland derzeit nur sehr eingeschränkt zur Verfügung stehen. Der Chlorid-Kanal-Aktivator Lubiproston und der Guanylat-Cyclase-C-Agonist Linaclotid induzieren jeweils eine Flüssigkeitssekretion in den Darm und sind bei chronischer Obstipation und obstipationsprädominantes Reizdarmsyndrom wirksam. Für Lubiproston wurden zudem gezielte Studien bei der OIC durchgeführt, die eine Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigten (10). Die Substanz ist allerdings derzeit nicht in Deutschland zugelassen. Linaclotid wird aktuell in einer Phase-II-Studie bei der OIC untersucht (ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT02270983). In Deutschland besteht für Linaclotid eine gültige EU-Zulassung für die Behandlung eines obstipationsprädominantes Reizdarmsyndroms. Da keine Studie mit

adäquater Vergleichstherapie vorgelegt wurde, sah der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) keinen Zusatznutzen. Aufgrund gescheiterter Preisverhandlungen wird das Medikament in Deutschland nicht mehr vermarktet.

Peripher wirksame μ -Opioidrezeptorantagonisten (peripherally-acting μ -opioid receptor antagonists, PAMORA) zielen direkt auf die Ursachen der OIC, nämlich die periphere μ -Opioidrezeptoraktivierung mit der daraus resultierenden Hemmung der Darmmotorik und -sekretion.

In einer Pharmakodynamikstudie an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass eine Codein-induzierte Verlangsamung des Darmtransits bei gleichzeitiger Gabe des PAMORA Alvimopan verhindert werden konnte (Abbildung 2) (11).

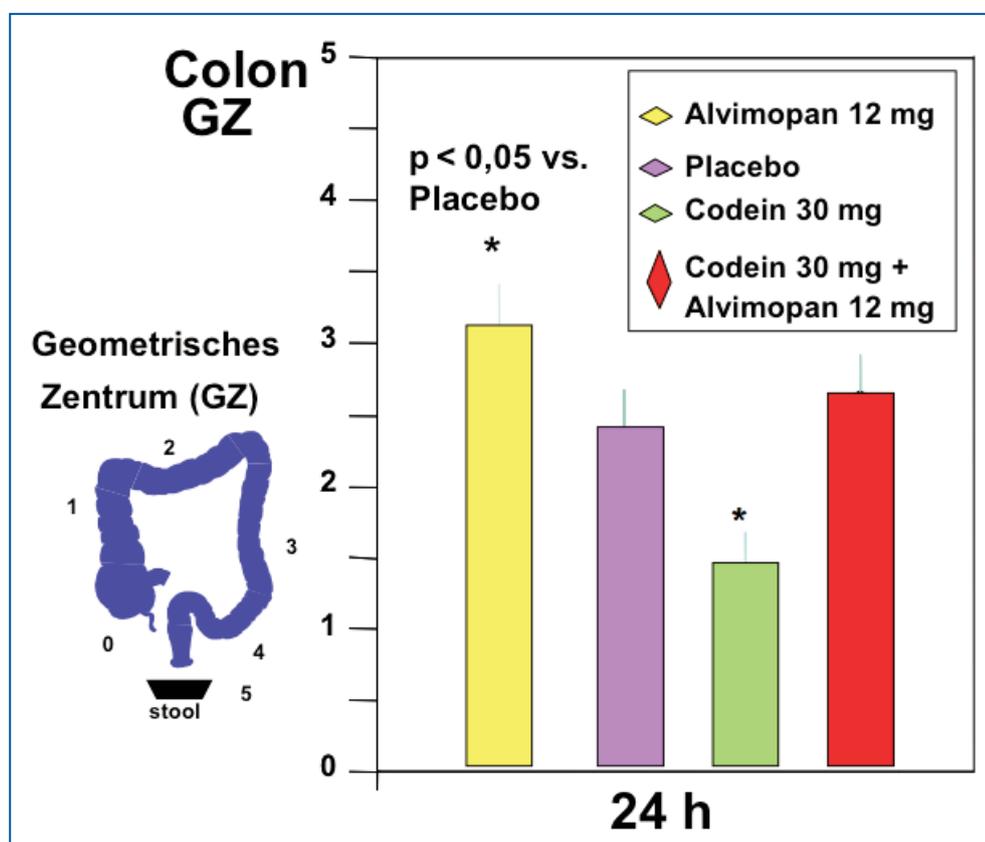


Abbildung 2: Der peripher wirksame Opioid-Rezeptor-Antagonist Alvimopan kann, bei gleichzeitiger Verabreichung, die durch Codein verursachte Verlangsamung des Darmtransits verhindern (11)

GZ=Geometrisches Zentrum: Kennwert für die szinitigraphisch gemessene Darmtransitgeschwindigkeit (hier nach 24 h); je höher der GZ-Wert, desto schneller die Transitgeschwindigkeit.

Inzwischen wurden verschiedene PAMORA in klinischen Studien bei OIC (mit und ohne zugrunde liegender Tumorerkrankung) untersucht. Hierbei ist kritisch anzumerken, dass alle Studien die Wirksamkeit der PAMORA lediglich im Vergleich zu Placebo und nicht im Vergleich zu einer Komparatortherapie (z. B. Laxantien) getestet haben. Eine abschließende Bewertung des Stellenwertes ist daher derzeit nicht möglich. Eine Übersicht zu den verschiedenen Substanzen liefert Tabelle 1. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 konnte 14

randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) an insgesamt 4101 Patienten analysieren (12). Dabei waren die PAMORA signifikant besser als Placebo in der Behandlung der OIC (RR für ein Therapieversagen: 0,69; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,63–0,75), während die analgetische Wirksamkeit der Opioidbehandlung nicht verändert war. Auch die untersuchten Einzelsubstanzen zeigten jeweils eine Überlegenheit gegenüber Placebo: Methylnaltrexon (6 RCT, 1610 Patienten, RR = 0,66; 95 % CI 0,54–0,84), Alvimopan (4 RCT, 1693 Patienten, RR = 0,71; 95 % CI 0,65–0,78) und orales Naloxon (4 RCT, 798 Patienten, RR = 0,64; 95 % CI 0,56–0,72). In der gepoolten Analyse waren die Gesamtzahl von unerwünschten Ereignissen sowie Durchfall und Bauchschmerzen signifikant häufiger bei den PAMORA im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 1: Übersicht über peripher wirksame μ -Opioidrezeptorantagonisten (PAMORA)

Substanz	Applikationsweg	Empfohlene Dosierung	Zulassung in Deutschland
Alvimopan	oral	12 mg, 2x tgl.	nein
Methylnaltrexon	subcutan	12 mg, alle 2 Tage	ja
Naloxegol	oral	25 mg, 1x tgl. (ggf. 12,5 mg, 1x tgl, z. B. bei Niereninsuffizienz)	ja
Naloxon*	oral*	in Fixkombination mit Oxycodon im Verhältnis 1 : 2	ja

* Naloxon ist eigentlich ein systemischer μ -Opioidrezeptorantagonist und nur in oraler Gabe durch hohen First-Pass-Effekt in der Leber überwiegend peripher wirksam.

Naloxon ist im Gegensatz zu den anderen Substanzen eigentlich ein systemischer μ -Opioidrezeptorantagonist, der nur in oraler Gabe durch einen hohen First-Pass-Effekt in der Leber nahezu ausschließlich peripher wirksam ist. Hierfür ist jedoch eine ausreichende Leberfunktion erforderlich, sodass eine Anwendung kontraindiziert ist bei mittlerer und schwerer Leberfunktionsstörung. Naloxon ist in Deutschland als retardierte Zubereitung zudem nur in einer Fixkombination mit dem Opioid Oxycodon erhältlich (Targin®), wobei dabei die für Oxycodon sonst zulässige Tageshöchstdosis nicht erreicht wird. Vor diesem Hintergrund ist die Anwendbarkeit von retardiertem oralem Naloxon nur auf Untergruppen von Schmerzpatienten beschränkt.

Methylnaltrexon (Relistor®) ist in Deutschland zur Behandlung der OIC in der Palliativsituation zugelassen und als Subcutan-Injektion erhältlich. Bei Stenosen oder Verwachsungen (cave: Peritonealkarzinose) sollte man die Gefahr von möglichen intestinalen Perforationen bedenken, die am ehesten im Zusammenhang mit der starken, akuten Motilitätssteigerung beschrieben wurden. Für das subcutan applizierte Methylnaltrexon gibt es in höheren Dosierungen zudem aus einer Studie Hinweise, dass zur Schmerzlinderung der Bedarf an Opioiden steigt, möglicherweise aufgrund einer Beteiligung peripherer μ -Opioidrezeptoren an der analgetischen Wirkung der Opioide (13).

Weitere PAMORA mit eingeschränkter Verfügbarkeit in Deutschland

Für Alvimopan (Entereg®) gab es in einer Langzeitstudie einen Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere Herzinfarkte. Die Substanz ist derzeit nicht in Deutschland zugelassen. In den USA besteht eine Zulassung für die Kurzzeitbehandlung postoperativ (beim post-operativen Ileus).

Naloxegol ist ein neuer PAMORA, der noch nicht von der o. g. Metaanalyse erfasst war und der vor Kurzem in der EU zugelassen worden ist zur Behandlung der OIC bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf Laxantien angesprochen haben. Zwei große Phase-III-Studien belegten eine überlegene Wirksamkeit von Naloxegol gegenüber Placebo ohne Verminderung der analgetischen Wirkung (14). Für die 25-mg-Dosierung ergab sich z. B. in der 04-Studie in der ITT-Population eine Ansprechrate von 44,4 % (RR für ein Therapieansprechen von 1,51; CI 1,17–1,95); $p = 0,001$) und in der Subgruppe der laxantienrefraktären Patienten (LIR-Gruppe) eine Ansprechrate von 48,7 % (RR für ein Therapieansprechen von 1,69; CI 1,21–2,37); $p = 0,002$) (Abbildung 3). Unerwünschte Wirkungen waren Durchfall (2,8 %) Bauchschmerzen (1,9 %) und Oberbauchschmerzen (1,9 %).

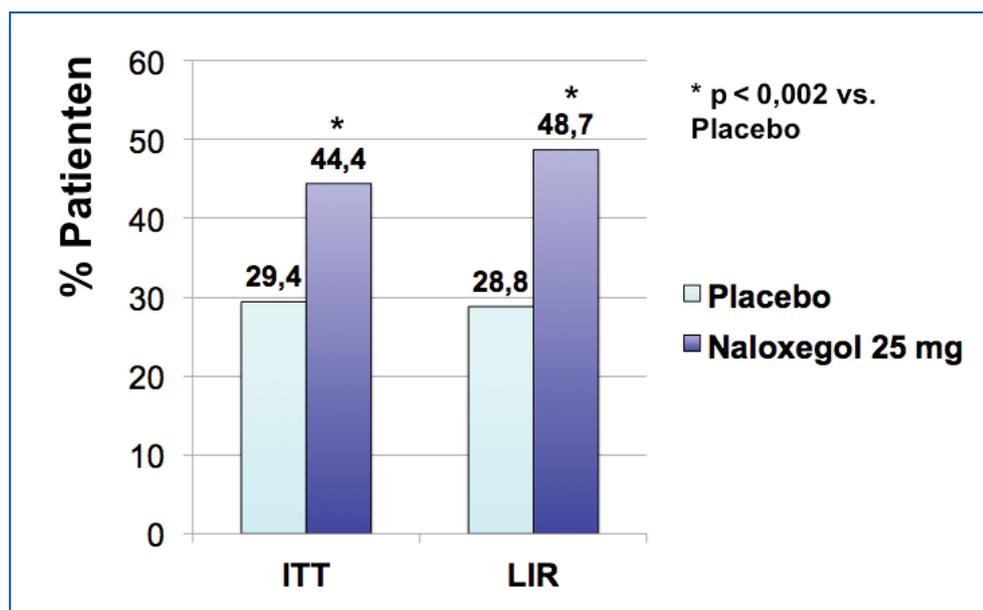


Abbildung 3: Signifikant höhere Ansprechraten unter dem peripher wirksamen Opioidrezeptorantagonisten Naloxegol 25 mg im Vergleich zu Placebo bei der Therapie der opioidinduzierten Obstipation (OIC)

ITT= Intention-To-Treat-Population, Placebo: n = 214, Naloxegol: n = 214;
 LIR=Subgruppe der laxantienrefraktären Patienten, Placebo: n = 118, Naloxegol: n = 117;
 Definition des Therapieansprechens: ≥ 3 spontane Stuhlentleerungen pro Woche (ohne Laxatieneinnahme in den letzten 24 h) und ein Anstieg von ≥ 1 spontane Stuhlentleerung im Vergleich zur Baseline-Visite für mindestens neun der zwölf Behandlungswochen und für mindestens drei der letzten vier Behandlungswochen.

Für die klinische Anwendung der PAMORA muss der in den zuvor genannten Studien durchgeführte Placebovergleich allerdings als im Ansatz unzureichend bezeichnet werden. Zwar wurden in den Studien laxantienrefraktäre Subgruppen analysiert, aber ein direkter Wirksamkeitsvergleich im Sinne einer kontrollierten Komparatorstudie liegt bisher nicht

vor. Somit ist derzeit nicht eindeutig belegt, ob PAMORA klinisch gegenüber den etablierten (wenngleich in dieser Anwendung kaum evidenzgestützten) und *kostengünstigeren* Laxantien in der Behandlung der OIC Vorteile bieten (bei deutlich höheren Kosten). Dies erklärt, warum trotz des pharmakologisch einleuchtenden Ansatzes PAMORA derzeit erst bei Versagen der konventionellen Laxantientherapie empfohlen werden können (vgl. Stufenschema in Abbildung 4) (5).

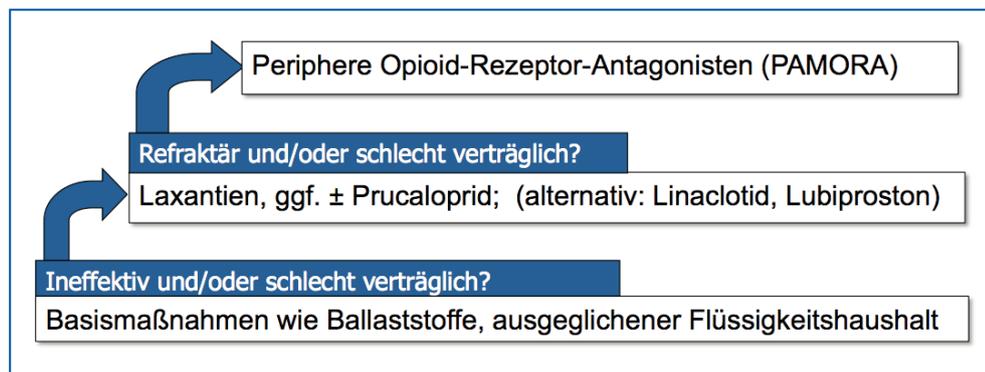


Abbildung 4: Therapie-Stufenschema bei opioidinduzierter Obstipation (OIC)

Interessenkonflikte

V. Andresen hat Vorträge und/oder Beratungstätigkeiten für folgende Firmen übernommen, deren Produkte im Bereich der OIC zum Einsatz kommen könnten: Almirall, Astra, Boehringer, Falk, Mundipharma, Shire.

T. Wedel hat Vorträge und/oder Beratungstätigkeiten für folgende Firmen übernommen, deren Produkte im Bereich der OIC zum Einsatz kommen könnten: Astra, Shire.

Fazit für die Praxis

μ-Opioidrezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Darmfunktion. Daher führt eine Schmerztherapie mit Opioiden häufig zu unerwünschten gastro-intestinalen Wirkungen und insbesondere zu einer opioid-induzierten Obstipation (OIC).

Aufklärung der Patienten über die OIC sowie frühzeitige Erfassung und Behandlung sind besonders wichtig. Da Ballaststoffe allein in der Regel nicht ausreichen, sind Laxantien der Standard der OIC-Therapie und sollten zusammen mit der Verordnung der Morphine initiiert werden. Dabei wären Makrogolpräparate zu bevorzugen, aber ergänzend oder alternativ auch stimulierende Laxantien wie Bisacodyl oder Natriumpicosulfat (ggf. auch Antrachinone) einsetzbar. Das Prokinetikum Pru-

caloprid oder – bei Verfügbarkeit – die Sekretagoga Linaclotid oder Lubiproston wären weitere therapeutische Alternativen. Die neuen, peripher aktiven μ-Opioidrezeptorantagonisten (PAMORA) bieten im Ansatz erstmalig eine gezielte Therapie der OIC bei erhaltener analgetischer Wirksamkeit. Da die Wirksamkeit der PAMORA bei OIC bisher allerdings nur in placebokontrollierten Studien untersucht und nachgewiesen wurde, ist ein direkter Vorteil gegenüber einer konventionellen, kostengünstigeren Laxantientherapie nicht belegt. Daher ist der Einsatz von PAMORA erst bei laxantienrefraktären Fällen zu empfehlen. Für eine korrekte Bewertung der PAMORA sind direkt vergleichende Studien dringend zu fordern.

Literatur

- 1 Benyamin R, Trescot AM, Datta S et al.: Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11: S105-120.
 - 2 Pappagallo M: Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182: 115-185.
 - 3 Kalso E, Edwards JE, Moore RA et al.: Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-380.
 - 4 Ueberall MA, Muller-Lissner S, Buschmann-Kramm C et al.: The Bowel Function Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients. *J Int Med Res* 2011; 39: 41-50.
 - 5 Andresen V, Enck P, Frieling T et al.: S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 651-672.
- (Zitate 6–14 siehe folgende Seite.)

Dr. med. Viola Andresen, MSc, Hamburg
v.andresen@ik-h.de

Prof. Dr. med. Thilo Wedel, Kiel

- 6 Ruston T, Hunter K, Cummings G et al.: Efficacy and side-effect profiles of lactulose, docusate sodium, and sennosides compared to PEG in opioid-induced constipation: a systematic review. *Can Oncol Nurs J* 2013; 23: 236-246.
- 7 Freedman MD, Schwartz HJ, Roby R et al.: Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 904-907.
- 8 Sloots CE, Rykx A, Cools M et al.: Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2912-2921.
- 9 Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 741-748.
- 10 Jamal MM, Adams AB, Jansen JP et al.: A randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone for opioid-induced constipation in chronic noncancer pain. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 725-732.
- 11 Gonenne J, Camilleri M, Ferber I et al.: Effect of alvimopan and codeine on gastrointestinal transit: a randomized controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 784-791.
- 12 Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS: Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1566-1574; quiz 1575.
- 13 Jagla C, Martus P, Stein C: Peripheral opioid receptor blockade increases postoperative morphine demands – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2014; 155: 2056-2062.
- 14 Chey WD, Webster L, Sostek M et al.: Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014; 370: 2387-2396.

Fäkaler Mikrobiomtransfer zur Behandlung rezidivierender Infektionen mit *Clostridium difficile*

Zusammenfassung

Das Mikrobiom des Darmes wird derzeit intensiv erforscht. Es ist in vielen Aspekten von Bedeutung für den Erhalt der Gesundheit. Zur Therapie von Krankheitszuständen wurde die Übertragung von Stuhl bereits vor Jahrhunderten in China und Arabien eingesetzt. Störungen des Mikrobiom, z. B. durch Antibiotika, begünstigen die Entwicklung einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhoe, die – bei ausgeprägter Toxinbildung – lebensbedrohlich sein kann. Trotz adäquater Behandlung kann es zu rezidivierenden Erkrankungen kommen mit chronischen Schmerzen und Fatigue. Der fäkale Mikrobiomtransfer kann in dieser Erkrankungssituation neun von zehn Betroffenen heilen. Dies ist durch eine randomisierte Studie und in Metaanalysen gezeigt worden. Die Schritte zur rigorosen Spenderauswahl und der Durchführung, aber auch formal-juristische Implikationen werden aufgezeigt. Jeder Mikrobiomtransfer sollte in das „MikroTrans“-Register gemeldet werden. Ein Mikrobiomtransfer aus anderen Indikationen sollte derzeit nur innerhalb von Studien erfolgen.

Rosien, U.

Abstract

The microbiome of the bowel is currently under intense investigation. It is important for the preservation of health. For the therapy of illnesses, microbiome transfer has already been used centuries ago in China and Arabia. Disturbances of the microbiome, e.g. by antibiotics, facilitate the development of a *Clostridium difficile*-related diarrhoea which can be life-threatening. In spite of adequate treatment recurrent infection with chronic pain and fatigue may occur. Fecal microbiome transfer can heal up to nine of ten affected persons with recurrent infection. This is shown by a randomised study and in metaanalyses. The steps for a strict donor selection and the process of microbiome transfer are presented together with formal implications. Every microbiome transfer should be documented in the "MikroTrans" register. A microbiome transfer for indications other than *Clostridium difficile* infection should currently occur only within studies.

Die Anzahl der Mikroorganismen innerhalb unseres Verdauungstraktes übersteigt bei Weitem die Zahl unserer Körperzellen. Dieses „Mikrobiom“ des Darmes ist in den letzten zehn Jahren weltweit in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt. Besonders bemerkenswert sind dabei die zahlreichen Interaktionen, die zwischen Mensch und Mikrobiom in manchen Aspekten so intensiv erscheinen, dass nicht immer eindeutig unterschieden werden kann, wer Wirt und wer Gast ist (1). Während diese Interaktionen erst in den letzten Jahren intensiv beforscht wurden, hat die therapeutische Anwendung von Stuhl eine jahrhundertealte Tradition. Im China des 16. Jahrhunderts sind verschiedene „Stuhl-Mixturen“ zur spezifischen Behandlung unterschiedlicher Magen-Darm-Erkrankungen beschrieben. Auch bei den Beduinen wurde Kameldung zur Behandlung akuter Durchfallerkrankungen eingesetzt. In der modernen, westlichen Medizin finden sich Ende der Fünfzigerjahre des letzten Jahrhunderts erste Publikationen zum erfolgreichen Einsatz des Mikrobiomtransfers in der Behandlung der pseudomembranösen Colitis (2). In der klinischen Anwendung steht diese Indikation heute im Fokus.

Die meisten antibiotikaassoziierten Durchfälle sind osmotisch und auf die verminderte metabolische Aktivität der durch die Antibiotika reduzierten Darmflora zurückzuführen.

Diese osmotischen Durchfälle sistieren nach Absetzen der Antibiotika. Circa jede fünfte antibiotikaassoziierte Diarrhoe wird jedoch durch eine Überwucherung der Flora mit *Clostridium difficile* verursacht, dessen Toxin die Durchfälle induziert. Ein spontanes Abklingen dieser *Clostridium-difficile*-assoziierten Durchfälle ist nur bei 20 % der Betroffenen zu erwarten (3). Die Zahl der klinisch relevanten *Clostridium-difficile*-Infektion nach Antibiotikatherapie hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. 2011 wurden in Deutschland allein im stationären Bereich fast 100.000 *Clostridium-difficile*-Infektionen dokumentiert (4). Auch die Zahl der schwerwiegenden und tödlichen Verläufe mit toxischem Megakolon und akutem Nierenversagen hat zugenommen, u. a. weil neue Clostridien-Stämme eine bis tausendfach gesteigerte Toxinproduktion aufweisen.

Clostridium difficile ist antibiotikasensibel. Bei milder Erstmanifestation ist eine Behandlung mit Metronidazol per os ausreichend (4 x 250 mg für 10 Tage). Bei schwereren Verläufen erfolgt die Behandlung mit Vancomycin p.o. (viermal 125–250 mg täglich für 10 Tage), gegebenenfalls ergänzt durch intravenöses Metronidazol (3). Rezidive sind mit bis zu 25 % häufig. Nach dem zweiten Rezidiv muss sogar in über 60 % mit Erkrankungsrückfällen gerechnet werden. Fidaxomycin wurde 2012 in die Behandlung von Clostridien-Infektionen eingeführt (zweimal 200 mg p.o. für 10 Tage). Der gemeinsame Bundesausschuss sieht bei dieser Substanz einen deutlichen Behandlungsvorteil gegenüber dem Vancomycin beim ersten Erkrankungszidiv, jedoch nicht in der Erstbehandlung oder nach weiteren Rezidiven (Metronidazol p.o. spielt bei der Behandlung von Clostridien-Rezidiven keine Rolle). Auch für diese Substanz liegt das Rezidivrisiko bei über 10 % (5).

Erwartungsgemäß steigt mit der Zahl der Clostridien-Infektionen auch die Zahl der Patienten, die von rezidivierenden Verläufen betroffen sind. Diese Patienten entwickeln zusätzlich zu den Durchfällen in der Regel weitere Symptome wie chronische Bauchschmerzen, Gewichtsverlust oder Fatigue (6).

Wie eingangs erwähnt, wurde Ende der Fünfzigerjahre des letzten Jahrhunderts erstmals über die erfolgreiche Behandlung rezidivierender Clostridien-Infektionen durch Transfer von Stuhl eines gesunden Spenders auf einen kranken Empfänger berichtet. Erst in den letzten 15 Jahren finden sich jedoch regelmäßig Publikationen zum Einsatz des fäkalen Mikrobiomtransfers zur Behandlung der Clostridien-Infektion. Cammarota et al. haben 2014 die bis dahin publizierten Fallberichte und Fallserien in einer Metaanalyse zusammengefasst (7): Bei 536 dokumentierten Patienten betrug die Heilungsrate durchschnittlich 86 %. Es gibt eine nichtsignifikante Tendenz für den Vorteil einer Mikrobiom-Applikation in das Zökum bzw. Colon ascendens mit einer durchschnittlichen Heilungsrate von 93 %. In die Metaanalyse inkludiert war auch die bislang einzige randomisierte Studie, von der in AVP 5/2013 schon berichtet wurde: Nach Einschluss von 42 Patienten wurde die Studie in einer Interimsanalyse aus ethischen Gründen abgebrochen, da sich ein erheblicher therapeutischer Vorteil des Mikrobiomtransfers (13 von 16 Patienten) gegenüber einer Vancomycin-basierten Standardtherapie (7 von 26 Patienten) zeigte (8). Weitere 2014 publizierte Fallserien bestätigen konstant die Erfolgsrate des fäkalen Mikrobiomtransfers in der Behandlung rezidivierender Clostridien-Infektionen (9). Typischerweise normalisiert sich der Stuhlgang nach Mikrobiomtransfer innerhalb weniger Tage. Bei einzelnen Patienten kann dies bis zu drei Wochen dauern und ein kleiner Teil der Behan-

delten bedarf eines zweiten oder dritten Transfers. Das beim Empfänger neue restituierte Mikrobiom ist stabil, der therapeutische Erfolg bezüglich der Durchfälle anhaltend. Auch die genannten Begleitsymptome einer chronisch rezidivierenden Clostridien-Infektion werden in erheblichem Maße gebessert (6).

Wann der beste Zeitpunkt für einen Mikrobiomtransfer bei der Behandlung von Clostridien ist, wurde bisher nicht analysiert. Allgemein akzeptiert wird eine Indikationsstellung im zweiten Erkrankungsrezidiv, sofern eine Vorbehandlung mit Vancomycin und/oder Fidaxomycin in adäquater Dosierung und Dauer erfolgte (10;11).

Bei der Durchführung eines fäkalen Mikrobiomtransfers sind eine Reihe von Voraussetzungen zu beachten (10-12):

- Die Aufbereitung und Applikation des Spenderstuhls unterliegt dem Arzneimittelgesetz (§ 2 Abs. 1 Nr. 1 und Nummer 2A und § 13 Abs. 2b des AMG). Herstellung und Durchführung unterliegen der Verantwortlichkeit des behandelnden und am Prozess persönlich beteiligten Arztes. Das Verfahren ist bei den lokalen Gesundheitsbehörden anzeigepflichtig (13).
- Nach den bisher publizierten Erfahrungen scheinen schwerwiegende Komplikationen selten. In der eigenen Erfahrung sind subfebrile Temperaturen, Meteorismus und geringe CRP-Erhöhung häufig. Dass mit dem Spenderstuhl auch Krankheitserreger übertragen werden können, ist einleuchtend und in Einzelfällen auch in der Literatur belegt. Daher müssen Spenderstuhl und Spender vor dem Transfer gründlich untersucht werden. Das Spektrum der Stuhluntersuchung sollte neben den üblichen pathogenen Keimen und Parasiten auch die multiresistenten gramnegativen Erreger (MRGN) beinhalten, da mittlerweile 10 % der Bevölkerung Träger dieser MRGN sind. Darüber hinaus muss der Spender auf MRSA, Virushepatitis, HIV-Infektion, Syphilis und Tuberkulose (Quantiferon®-Test) untersucht sein. Der Spender sollte weder in den letzten Monaten an einem Magendarminfekt erkrankt sein noch eine Antibiotikatherapie erhalten haben. Darüber hinaus legen die Untersuchungen zur Interaktion zwischen Mikrobiom und Wirt nahe, Personen mit erheblicher Adipositas, mit bösartigen oder autoimmunen Erkrankungen sowie mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen als Spender auszuschließen.
- Der Spenderstuhl sollte bei der Applikation idealerweise nicht älter als sechs Stunden, und auf keinen Fall älter als 24 Stunden sein. Appliziert werden 250–500 ml einer gefilterten Suspension des Spenderstuhls, wobei der Empfänger mindestens eine halbe Stunde nach der Applikation nicht zur Toilette gehen sollte.
- Die Ergebnisse der Spenderuntersuchung und die Daten zum Mikrobiomtransfer sollten so dokumentiert werden, dass auch retrospektiv eine Bewertung möglich ist. Ideal bietet sich hierzu ein zentrales Register an. In Deutschland wurde hierfür von den Universitätskliniken in Köln und Jena „MikroTrans“ gegründet, in dem möglichst alle in Deutschland durchgeführten Stuhltransfers dokumentiert sein sollten.

Der Mikrobiomtransfer bei rezidivierender Clostridium-difficile-Infektion ist die bislang einzige, als gesichert geltende Indikation für dieses Verfahren. Weitere Indikationen wie Beeinflussung von Adipositas, Reizdarmsyndrom oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen sollten nur in Studien geprüft werden. Zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sei erwähnt, dass offensichtlich nur ein kleiner Teil der Patienten, der bislang nicht definierbar ist, von einem Mikrobiomtransfer profitiert (14). Aufgrund der denkbaren, teilweise aber auch schon belegten langfristigen Auswirkungen eines veränderten Mikrobioms auf den Empfänger, kann von der unkontrollierten Ausdehnung der Indikation nur dringend abgeraten werden. Zukünftig werden möglicherweise Kapsel-Präparationen kryokonservierter Spenderstühle und standardisiert zusammengestellte Keimspektren zur Anwendung kommen. Die ersten Schritte in Richtung dieser „Arzneimittelproduktion“ (mit allen juristischen und Zulassungsimplicationen) sind in Phase-I-Studien getan (15).

Fazit für die Praxis

Rezidivierende Infektionen mit Clostridium difficile sind auch in Deutschland ein zunehmendes Problem. Im zweiten Erkrankungsrezidiv erscheint heute ein fäkaler Mikrobiomtransfer mit einer Wirksamkeit von 81–93 % der Standardtherapie überlegen und sicher. Er ist in dieser Situation indiziert, sofern im ersten Rezidiv eine adäquate Behandlung mit Vancomycin oder Fidaxomicin durchgeführt wurde. Von dem unkontrollierten Einsatz der Methode in anderen Indikationen wird auf-

grund der unklaren Langzeitauswirkungen abgeraten. Der fäkale Mikrobiomtransfer unterliegt dem Arzneimittelgesetz mit besonderer Verantwortlichkeit des durchführenden Arztes und ist anzeigepflichtig. Die Spenderselektion geht deutlich über den Ausschluss bakterieller, parasitärer und viraler Erkrankungen hinaus. Eine Dokumentation der Behandlungsfälle im „Mikro-Trans“-Register wird empfohlen.

Literatur

- Hollister EB, Gao C, Versalovic J: Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014; 146: 1449-1458.
- Borody TJ, Warren EF, Leis SM et al.: Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 475-483.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al.: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-455.
- Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM: Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 549-557.
- Crook DW, Walker AS, Kean Y et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Suppl. 2): S93-103.
- Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M et al.: Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1079-1087.
- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A: Fecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415.
- Lee CH, Belanger JE, Kassam Z et al.: The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory Clostridium difficile infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1425-1428.
- Kump PK, Krause R, Steininger C et al.: Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotransplantation „Stuhltransplantation“: Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1485-1492.
(Zitate 11–15 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Im Übrigen wird auf die auf der Homepage der AkdÄ publizierten Interessenkonflikte verwiesen.

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg
u.rosien@ik-h.de

- 11 Moayyedi P, Marshall JK, Yuan Y, Hunt R: Canadian Association of Gastroenterology position statement: fecal microbiota transplant therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 66-68.
- 12 Rosien U, Hagel S, Götz M: Stuhltransfer bei rezidivierenden Infektionen mit *Clostridium difficile*. *Der Gastroenterologe* 2015; 10: 122–126.
- 13 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 2a des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261). Ausfertigungsdatum: 24. August 1976.
- 14 Colman RJ, Rubin DT: Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581.
- 15 Youngster I, Russell GH, Pindar C et al.: Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-1778.

SPRINT – kein Anlass zur Eile ohne Sorgfalt

Zusammenfassung

In der SPRINT-Studie (1) wurden 9361 Patienten (Alter über 50 Jahre) mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ohne Diabetes und ohne Schlaganfall mit einem Blutdruck über 130 mmHg einfach randomisiert mit einem Zielblutdruck < 120 mmHg oder < 140 mmHg systolisch medikamentös eingestellt. Die Studie wurde wegen deutlicher Überlegenheit beim primären Endpunkt für die Patienten mit dem intensiver gesenkten Zielblutdruck abgebrochen. Mögliche Konsequenzen für die antihypertensive Therapie werden diskutiert.

Anlauf, M.

Abstract

In the SPRINT study (1) 9361 patients (age > 50 years) with an increased cardiovascular risk but without diabetes or a history of previous stroke were randomly assigned to a systolic target blood pressure of less than 120 mmHg or less than 140 mmHg. The intervention was stopped early because of significantly lower rate of the primary composite outcome in the intensive-treatment group. Possible consequences are discussed.

Es vergeht zurzeit kein Tag, an dem Medien uns nicht mit Ergebnissen des Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) (1) konfrontieren. Anlass zu überstürzten Reaktionen gibt es nicht, auch wenn die Studie einmal zu den Meilensteinen der Hochdruckforschung gehören wird.

Blutdruck, Blutzucker und Lipide gehören zu den physiologischen Messgrößen, die, wenn sie erhöht sind, Krankheit und vorzeitigen Tod bewirken können. Dies hat glücklicherweise zur Entdeckung hoch wirksamer und im Mittel gut verträglicher Medikamente geführt, mit denen wir die genannten Parameter inzwischen in einen nahezu beliebig niedrigen Bereich senken können. Wo aber das Optimum liegt, wissen wir nicht. Dies gilt nicht nur für Ältere und Patienten mit vorgeschädigtem Gefäßsystem.

Beim Blutdruck sind wir uns sicher, dass wir es mit einem J-Phänomen zu tun haben. Das Krankheitsrisiko steigt wieder an, wenn eine bisher nur unsicher bestimmte Blutdruckhöhe unterschritten wird. Dies zeigt sich in epidemiologischen Untersuchungen und in klinischen Studien. Banach und Aronov (2) stellten 2012 die Daten aus 24, ganz überwiegend interventiven Studien zusammen. Im ungewichteten Mittel lag der Fußpunkt des J bei einem systolischen Druck um 125 mmHg und einem diastolischen um 75 mmHg. Dieses Ergebnis ist allerdings mit einer Vielzahl von Unsicherheiten behaftet: Post-hoc-Analysen, geringe Fallzahlen im unteren Blutdruckbereich, Komorbiditäten der Patienten, Anwendung bestimmter, teilweise älterer Antihypertensiva, differierende Blutdruckmesstechniken.

Nur wenige Studien haben sich bisher direkt der Frage zugewandt, welche Blutdruckwerte therapeutisch angestrebt werden sollten. Hierzu gehören die Hypertension Optimal Treatment Studie (HOT) (3) für die Höhe des diastolischen Blutdrucks, die Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Studie (ACCORD) (4) für die Höhe des systolischen Drucks bei Diabetikern und die Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Studie (SPS3) (5) für die Höhe des systolischen Drucks bei Patienten nach Schlaganfall. Jeweils wurde die Häufigkeit harter kardiovaskulärer Endpunkte oder Tod nach Anstreben unterschiedlicher Zielblutdrucke miteinander verglichen.

In SPRINT wurden weder Patienten mit Diabetes mellitus noch solche nach erlittenem Schlaganfall aufgenommen. Dennoch war das kardiovaskuläre Risiko bei den 9361 Studienteilnehmern deutlich erhöht. Alle waren über 50 Jahre alt, 28 % sogar 75 Jahre und älter. Die Patienten litten entweder an einer kardiovaskulären Erkrankung oder an einer Nierenerkrankung oder hatten nach Framingham-Score ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Der Anteil von Männern betrug rund zwei Drittel, der von Schwarzen rund ein Drittel. Der Statin- und ASS-Gebrauch war mit 43,6 % bzw. 51 % hoch.

Bei Studienbeginn lag der Blutdruck im Mittel bei 139,7 mmHg / 78,1 mmHg, ohne oder mit antihypertensiver Behandlung. Zugrunde gelegt wurden Mittelwerte aus drei Messungen mit einem Automaten im Sitzen nach fünf Minuten Ruhe.

Nach Randomisierung wurde für die eine Hälfte der Patienten ein systolischer Zieldruck von unter 140 mmHg vorgegeben, für die andere von unter 120 mmHg. Die vom National Heart, Lung and Blood Institut und anderen US-nationalen Institutionen gesponserte Studie war auf fünf Jahre angelegt. Nach einer mittleren Laufzeit von 3,26 Jahren wurde sie bereits beendet, da sich an zwei aufeinanderfolgenden Kontrollterminen ein signifikanter Vorteil intensiverer Blutdrucksenkung gezeigt hatte.

Die mittleren Blutdruckwerte in den beiden Therapiearmen divergierten sehr bald nach Studienbeginn. Bereits nach einem Jahr betragen sie in der intensiver behandelten Patientengruppe 136,2 mmHg / 76,3 mmHg, in der anderen 121,4 mmHg / 68,7 mmHg. Vertreter aller Antihypertensivgruppen wurden eingesetzt: am häufigsten ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorantagonisten, Diuretika und Kalziumantagonisten, seltener Alpha-1-Blocker, Aldosteronantagonisten, direkte Vasodilatoren und zentral wirkende Substanzen. Diese Rangfolge war in beiden Therapiearmen gleich, allerdings wurden pro Patient bei niedrigerem Zielblutdruck im Mittel 2,7 verschiedene Antihypertensiva verwendet, bei dem höheren nur 1,8.

Primärer Studienendpunkt war das erste Auftreten eines Herzinfarktes oder eines anderen akuten Koronarsyndroms oder eines Schlaganfalls oder einer Herzinsuffizienz oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache.

Durch intensivere Behandlung sank das Risiko eines primären Endpunktes über 3,26 Jahre relativ um 25 % (RRR), absolut um 1,6 % (ARR; weitere Einzelheiten und Umrechnungen siehe Tabelle 1). Die im primären Endpunkt genannten Ereignisse wurden neben anderen als sekundäre Endpunkte aufgeschlüsselt. Der Therapieerfolg zeigte sich vor allem im Vermeiden einer Herzinsuffizienz und eines kardiovaskulären Todes. Aber auch die Gesamtmortalität sank (einer der sekundären Endpunkte, RRR 27 %, ARR 1,2 %), wengleich einige Todesursachen als nicht klassifiziert bezeichnet werden.

Beim primären Endpunkt ergab sich in vorselektierten Subgruppen keine signifikante Abhängigkeit der Wirksamkeitsunterschiede intensiverer und weniger intensiver Therapie von Alter, Geschlecht, Rasse, Blutdruckhöhe, vorbestehender Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankung. Deskriptiv auffällig ist eine besonders deutliche Risikoreduktion bei über 74-Jährigen (RRR 33 %, ARR 3,2 %) und Männern (RRR 28 %, ARR 2,2 %). Die Gesamtmortalität wurde lediglich bei nicht-afrikanischen Amerikanern (RRR 36 %, ARR 1,7 %) gesenkt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei mehr als einem Drittel der Patienten auf, summarisch ohne Unterschied zwischen den intensiv Behandelten (38,3 %)

Tabelle 1: Zusammenstellung der Daten aus SPRINT

	Systolischer Zielblutdruck		Number needed to treat pro Jahr
	< 120 mm Hg	< 140 mmHg	
	N = 4678	N = 4683	
Primärer Endpunkt			
Anzahl der Patienten	243	319	
	1,65 % /Jahr	2,19 % / Jahr	185*
Tod jedweder Ursache			
Anzahl der Patienten	155	210	
	1,03 % / Jahr	1,4 % / Jahr	270*
	Systolischer Zielblutdruck		Number needed to harm pro Jahr
Schwere unerwünschte Ereignisse, klassifiziert als definitiv oder möglicherweise interventionsbedingt			
Anzahl der Patienten	220	118	
	1,44 % / Jahr	0,77 % / Jahr	149**

* Die Angaben in der Originalarbeit ergeben etwas höhere NNT: $61 \times 3,26 \approx 199$ bzw. $90 \times 3,26 \approx 293$.

** Angabe in der Originalarbeit fehlt.

und den Patienten mit Standardbehandlung (37,1 %). Die Aufschlüsselung zeigt aber signifikant häufiger akute Nierenschäden oder akutes Nierenversagen, Hypotonien, Elektrolytstörungen und Synkopen bei Zielblutdruckwerten von < 120 mmHg im Vergleich zum höheren Zielwert. Knapp 10 % der SUE wurden als definitiv oder möglicherweise interventionsbedingt klassifiziert. Hierbei tritt nun ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zutage. Die Möglichkeit von Nierenschäden durch eine stärkere Blutdrucksenkung stieg auf das Dreifache, von Hypotonien und Synkopen auf mehr als das Zweifache. Die aus den interventionsbezogenen SUE errechenbare Number needed to harm (NNH) liegt mit 149 pro Jahr unter der Number needed to treat (NNT) zur Vermeidung eines primären Endpunktes mit 185 pro Jahr. Legt man allerdings nicht nur das erste Auftreten einer der oben genannten kardiovaskulären Komplikationen, sondern die Zahl aller derartigen Komplikationen einschließlich aller Todesfälle zugrunde, ergibt sich eine NNT von 128.

Fazit für die Praxis

Bei über 50-jährigen Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ohne Diabetes und ohne erlittenem Schlaganfall können mit dem Einsatz moderner Antihypertensiva kardiovaskuläre Komplikationen durch eine Blutdrucksenkung auf Werte um 120 mmHg besser vermieden werden als durch eine Senkung auf Werte um 135 mmHg. Auch die Gesamtmortalität sinkt. In der Regel müssen hierfür mehr als zwei unterschiedliche

Substanzen eingesetzt werden. Die behandlungsbedingten Häufigkeitsdifferenzen schwerwiegender, wahrscheinlich therapiebedingter unerwünschter Ereignisse liegen in der Größenordnung vermiedener kardiovaskulärer Komplikationen. Dies bedeutet, dass für die intensiviertere Therapie die Patienten sorgfältig ausgewählt, gut aufgeklärt und intensiv überwacht werden müssen.

Literatur

- 1 SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD et al.: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control (inkl. Suppl. Material). *S. N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
- 2 Banach M, Aronow WS: Blood pressure j-curve: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 556-566.
- 3 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- 4 ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
- 5 SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS et al.: Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507-515.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven
Manfred.Anlauf@t-online.de

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Idarucizumab zur Normalisierung der Gerinnung nach Gabe von Dabigatran

Zusammenfassung

Idarucizumab, ein Antikörper gegen Dabigatran, konnte in einer kleinen Gruppe (n = 90) akut blutender Patienten oder bei Patienten, die notfallmäßig operiert werden mussten, die Wirkung des Antikoagulans wirksam antagonisieren.

Höfler, D.

Abstract

Idarucizumab, an antibody against Dabigatran, was able to antagonise the anticoagulant activity of this substance in 90 patients with either serious bleeding or in need for urgent surgery or intervention.

Bekanntlich ist die Einstellung eines thrombose- und emboliegefährdeten Menschen auf Phenprocoumon (Marcumar®) aufwändig, schwankend und unsicher. Wer jahrzehntelang „Marcumar®-Pässe“ ausgefüllt oder gar mit einem Menschen, der auf Marcumar® eingestellt war, zusammenlebte, weiß davon zu berichten. Das Spontanerfassungssystem von UAW ist voll von Meldungen über Blutungen unter Marcumar®. Insofern war die Begeisterung groß, als Mittel aufkamen, die die Blutgerinnung herabsetzen, nicht durch Nahrungsmittel in ihrer Wirkung beeinflusst werden und ohne Kontrollen zu dosieren sind. Inzwischen sind der Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®) und die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban (Eliquis®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Edoxaban (Lixiana®) auf dem Markt.

Als großer Nachteil dieser Substanzen wird angesehen, dass ihre Wirkung nicht durch ein Antidot schlagartig unterbrochen und nicht durch standardisierte Tests leicht überprüft werden kann, wie das beim Marcumar® der Fall ist. Es ist folgerichtig, dass sich die pharmazeutische Industrie bemühte, diesen Mangel auszugleichen. Mit Idarucizumab scheint nun für Dabigatran ein erster Schritt in diese Richtung gelungen zu sein.

In einer von Boehringer Ingelheim finanzierten Studie (1) wurde diese Substanz untersucht. Es handelt sich um das Fragment eines monoklonalen Antikörpers mit hoher Bindungsaffinität zu Dabigatran. Bei freiwilligen Versuchspersonen konnte nachgewiesen werden, dass Idarucizumab Dabigatran im Plasma neutralisiert. Nach diesen Vorstudien wurde eine multizentrische prospektive Untersuchung gestartet. Es wurden zwei Gruppen von Patienten unter Dabigatran untersucht:

- (a) 51 Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen,
- (b) 39 Patienten, bei denen lebenserhaltende chirurgische Eingriffe erforderlich waren, die keine acht Stunden aufgeschoben werden konnten.

Die Patienten erhielten 5 g Idarucizumab i.v. In der überwiegenden Mehrzahl waren es alte Patienten, die Dabigatran zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern erhalten hatten. Bei den Blutungen handelte es sich hauptsächlich um intrakranielle und gas-

trointestinalen Blutungen. Bei 68 % der Patienten konnte nach der Gabe von Idarucizumab die Prothrombinzeit und bei 81 % die Ecarin-Gerinnungszeit mit dem Ausgangswert verglichen werden. Die Testergebnisse waren innerhalb von Minuten bei 88 % bzw. 98 % der Patienten normalisiert. Ebenso sanken die Plasmaspiegel des Dabigatran kurz nach der Infusion auf Werte, die nicht mehr gerinnungsrelevant waren. In jeder der beiden Patientengruppen starben je neun Patienten – es handelte sich ja bei dem untersuchten Krankengut um schwerstkranken bis moribunden Patienten.

Thromboembolische Ereignisse, und zwar tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien sowie ein Herzinfarkt, ergaben sich bei fünf Patienten im Beobachtungszeitraum von neun Tagen. Bei einer Reihe von Patienten stieg der Spiegel von Dabigatran nach 12–24 Stunden wieder an. Dies wird durch eine Rückverteilung von Dabigatran aus dem Extravasal- in den Intravasalraum gedeutet. Ob hier eine erneute Gabe von Idarucizumab indiziert ist, bleibt offen.

In einem Kommentar zu dieser Arbeit (2) wird ausgeführt, dass die Zielpunkte der Arbeit Laborwerte und keine klinischen Resultate waren. Auch kann ohne eine doppelblinde Studie nicht entschieden werden, ob nicht auch mit konventionellen wie z. B. lokalen Maßnahmen gleiche Ergebnisse hätten erzielt werden können. Hier muss allerdings gleich gefragt werden, ob solch eine doppelblinde Studie ethisch vertretbar wäre. Schließlich wendet der Kommentator ein, dass ein Viertel der Untersuchten keine erniedrigte Thrombinzeit hatte, d. h. sie hatten gar keine wirksame Konzentration von Dabigatran im Blut. Er fordert also, dass man Laborparameter zur Verfügung haben sollte, die vor der Gabe des sicher sehr teuren Antidots zeigen, dass dieses auch wirklich indiziert ist. Kurz: Vor der Routineanwendung der (noch nicht auf dem Markt befindlichen) Substanz ist noch viel Arbeit zu leisten.

Inzwischen laufen auch Bemühungen, bei den Faktor-Xa-Hemmern entsprechende Antidote zu entwickeln.

Fazit für die Praxis

Idarucizumab ist ein Fragment eines monoklonalen Antikörpers mit hoher Bindungsaffinität zu Dabigatran. Somit liegt ein wirksames Mittel vor, dass die durch Dabigatran herabgesetzte Gerinnung in kurzer Zeit

normalisiert. Da die vorgelegte Arbeit aber noch eine Reihe von Fragen offen lässt, wird man noch Geduld haben müssen, bis es zur Routineanwendung des Antidots kommen kann.

Literatur

- 1 Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom J et al.: Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-520.
- 2 Bauer KA: Targeted anti-anticoagulants. *N Engl J Med* 2015; 373: 569-571.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Neue Arzneimittel

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

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

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

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

Lixiana® (Edoxaban) ▼ *

Zugelassene Indikation

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (SEE) bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und mindestens einem Risikofaktor
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE

Bewertung

Für die Zulassung von Lixiana® (Edoxaban) in der Prophylaxe von Schlaganfällen und SEE bei NVAf wurde die Studie ENGAGE-AF vorgelegt. Auswertungen, die den Richtlinien der EMA entsprechen, zeigen, dass 60 mg Edoxaban nicht weniger wirksam war als Warfarin. Signifikant bessere Wirksamkeit zeigte sich nicht. Es wurden aber Vorteile durch eine geringere Rate an (schweren) Blutungen ermittelt. Da diese Vorteile mit steigender Güte der Warfarin-Einstellung in der Vergleichsgruppe abnahmen, bleibt offen, inwieweit sie im hiesigen Versorgungsalltag erwartet werden können. Die Versorgung in Deutschland zeichnet sich durch eine im internationalen Vergleich regelmäßig hohe TTR (time in therapeutic range) aus. Hier wird anstelle von Warfarin Phenprocoumon eingesetzt, das eine längere Halbwertszeit hat.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Lixiana® (Edoxaban)“ auf der Website der AkdÄ: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/201504-Lixiana-VHF.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.

Lixiana® (Edoxaban) ▼ *

Zugelassene Indikation

- **Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE**
- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor

Bewertung

Für die Zulassung von Lixiana® (Edoxaban) in der Behandlung und Prophylaxe von (rezidivierenden) TVT und LE wurde die Studie HOKUSAI-VTE vorgelegt. Edoxaban war nicht weniger wirksam als Warfarin, konnte aber keine signifikant bessere Wirksamkeit zeigen. Schwere und klinisch relevante, nicht schwere Blutungen waren unter Edoxaban seltener, nicht aber schwere Blutungen allein. Da Vorteile hinsichtlich des Blutungsrisikos mit steigender Güte der Warfarin-Einstellung in der Vergleichsgruppe abnahmen, bleibt offen, inwieweit sie im hiesigen Versorgungsalltag erwartet werden können. Die Versorgung in Deutschland zeichnet sich durch eine im internationalen Vergleich regelmäßig hohe TTR (time in therapeutic range) aus. Hier wird anstelle von Warfarin Phenprocoumon eingesetzt, das eine längere Halbwertszeit hat.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Lixiana® (Edoxaban)“ auf der Website der AkdÄ:
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/201504-Lixiana-DVT.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.

Frühe Nutzenbewertung – leicht verständlich

Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte

Zusammenfassung

Hintergrund, Funktionsweise und Auswirkungen der frühen Nutzenbewertung auf den Vertragsarzt aus der Sicht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung werden dargestellt. Will man mögliche Arzneimittelregresse vermeiden, sind die entsprechenden Beschlüsse des G-BA zu beachten.

Bickel, B.

Abstract

Background, mode of operation and consequences of the early appraisal of the benefit of new drugs are discussed from the point of view of the German National Association of Statutory Health Insurance Physicians. To avoid recourses for drugs it is necessary to take into account relevant resolutions of the G-BA.

Hintergrund der frühen Nutzenbewertung

Bis zum Jahr 2011 konnten pharmazeutische Unternehmer die Preise für ihre Medikamente frei festlegen. Mit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) muss jedes Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff eine frühe Nutzenbewertung im Vergleich zum Therapiestandard durchlaufen. Diese frühe Nutzenbewertung bildet die Grundlage für den neuen Preis des Medikaments.

Wie funktioniert die frühe Nutzenbewertung?

Mit der Markteinführung müssen die pharmazeutischen Unternehmen dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Dossier vorlegen, in dem die Ergebnisse aller relevanten Studien zu dem neuen Wirkstoff aufbereitet sind (1). In der Regel beauftragt der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Dossiers. Das IQWiG führt in seinem Gutachten die Vor- und Nachteile des neuen Wirkstoffs im Vergleich zur jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) auf. Diese Bewertung wird drei Monate nach Inverkehrbringen des Arzneimittels veröffentlicht. Pharmazeutischen Unternehmen, Verbänden der Industrie, Fachgesellschaften sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird die Möglichkeit zur Stellungnahme zu dieser Nutzenbewertung eingeräumt. Der G-BA fasst spätestens sechs Monate nach Markteinführung des Arzneimittels einen Beschluss, in dem er das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt. Dieses Ausmaß kann unterschiedliche Kategorien annehmen, die in der Nutzenbewertungsverordnung (2) definiert sind.

Darüber hinaus unterteilt der G-BA die Wahrscheinlichkeit bzw. die Aussagesicherheit des Zusatznutzens in Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt. Mit Wahrscheinlichkeit ist die Sicherheit, Zuverlässigkeit und Verlässlichkeit der Aussage über das Vorhandensein eines Zusatznutzens gemeint, die sich aus der Evidenzlage ableiten lässt.

Tabelle 1: Unterschiedliche Kategorien nach Nutzenbewertungsverordnung (nach (2))

Ausmaß	Definition
erheblicher Zusatznutzen	Nachhaltige und gegenüber der zVT* bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere Heilung der Erkrankung, erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.
beträchtlicher Zusatznutzen	Gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.
geringer Zusatznutzen	Gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.
Zusatznutzen nicht quantifizierbar	Die wissenschaftliche Datenlage lässt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu.
Zusatznutzen nicht belegt	Es ist kein Zusatznutzen belegt.
geringerer Nutzen	Der Nutzen des bewerteten Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zVT.

* zweckmäßige Vergleichstherapie

Erstattungsbetrag des neuen Arzneimittels (3)

Das Ausmaß des Zusatznutzens eines Medikaments bestimmt seinen Erstattungsbetrag. Sofern ein Arzneimittel keinen belegten Zusatznutzen besitzt, jedoch festbetragsgruppenfähig ist, wird es in eine bestehende Festbetragsgruppe eingeordnet. Das Medikament erhält den Festbetrag.

Für einen Wirkstoff ohne Zusatznutzen, der nicht in eine Festbetragsgruppe eingegliedert werden kann, vereinbaren GKV-Spitzenverband und pharmazeutischer Unternehmer einen Erstattungsbetrag. Dieser darf jedoch nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen als die der zVT. Für Arzneimittel mit Zusatznutzen finden ebenfalls Preisverhandlungen statt. Eine Vereinbarung soll neben dem Erstattungsbetrag auch Anforderungen an die Zweckmäßigkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit beinhalten. Gleichzeitig soll der Vertrag auch regeln, dass Arzneimittel mit Zusatznutzen als Praxisbesonderheit im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung anerkannt werden. Bis zum November 2015 wurden jedoch nur sieben Wirkstoffe als Praxisbesonderheit vereinbart.

Die Verhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer sind spätestens sechs Monate nach dem G-BA-Beschluss abzuschließen. Kommt eine Einigung nicht zustande, entscheidet eine Schiedsstelle innerhalb von weiteren drei Monaten. Der durch die Schiedsstelle festgelegte Erstattungsbetrag gilt dann rückwirkend ab einem Jahr nach Markteinführung. Erstattungsbeträge sind in Arzt- und Apothekensoftware hinterlegt. Sie gelten für die private Krankenversicherung gleichermaßen. Darüber hinaus können einzelne Krankenkassen Preisvereinbarungen treffen, die von dem vom GKV-Spitzenverband und pharmazeutischen Unternehmer vereinbarten oder durch Schiedsspruch erzielten Erstattungsbetrag abweichen.

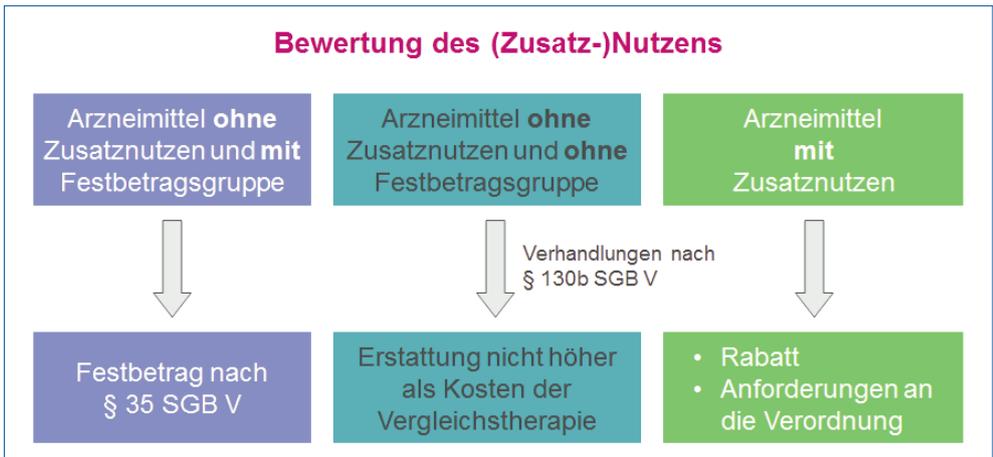


Abbildung 1: Bewertung des (Zusatz-)Nutzens

Welche Auswirkungen hat die frühe Nutzenbewertung auf die Vertragsärzte?

Für Vertragsärzte ist die frühe Nutzenbewertung von besonderer Bedeutung: Der Stellenwert eines neuen Medikaments im Vergleich zum Therapiestandard wird bereits zu einem frühen Zeitpunkt transparent. Der Vertragsarzt erhält Kenntnis, welche Patientengruppen von der neuen Therapie besonders profitieren und welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu beachten sind.

Welche Anforderungen an eine wirtschaftliche Verordnungsweise sind zu beachten?

Hierbei sind grundsätzlich drei Phasen zu unterscheiden:

Phase 1: Markteintritt bis G-BA-Beschluss

Bis zum G-BA-Beschluss gelten für neue Arzneimittel die allgemeinen Anforderungen für die Verordnungsfähigkeit, insbesondere das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V. Damit ist ein zugelassenes Arzneimittel grundsätzlich zulasten der GKV ordnungsfähig, sofern dieses verschreibungspflichtig ist und nicht einem gesetzlichen oder einem Verordnungsausschluss nach der Arzneimittel-Richtlinie unterliegt. Die Verordnung kann unwirtschaftlich sein, wenn es bei therapeutisch gleichwertigen Behandlungsalternativen eine kostengünstigere Therapieoption gibt. Es besteht jedoch zu diesem Zeitpunkt eine erhöhte Beweis- und Darlegungslast durch die Prüfungsstelle.

Phase 2: G-BA-Beschluss bis Vereinbarung Erstattungsbetrag

Solange noch kein Erstattungsbetrag feststeht, kann insbesondere die Verordnung von Arzneimitteln ohne Zusatznutzen oder in Teilindikationen ohne Zusatznutzen unwirtschaftlich sein, sofern das Arzneimittel teurer als die zVT ist. Aber auch für Medikamente mit Zusatznutzen ist die Situation zu diesem Zeitpunkt aufgrund ihrer gegebenenfalls höheren Preise im Verhältnis zur Vergleichstherapie mitunter unklar.

Phase 3: Nach Verhandlung des Erstattungsbetrags

Sofern für ein Arzneimittel ohne Zusatznutzen der Erstattungsbetrag auf den Preis der zVT festgelegt wird, ist das neue Arzneimittel aufgrund der gesetzlichen Vorgaben grundsätzlich als wirtschaftlich anzusehen.

Bei Arzneimitteln mit Zusatznutzen und einem Erstattungsbetrag über dem Preis der zVT ist dagegen die Wirtschaftlichkeit der Verordnung differenziert zu beurteilen. Dies liegt darin begründet, dass der G-BA den Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs häufig nach Subgruppen unterscheidet. Dabei wird in vielen Fällen für einzelne Subgruppen ein Zusatznutzen festgestellt, für andere jedoch nicht. Bei einem indikationsgerechten Einsatz eines Arzneimittels mit einem Zusatznutzen über das gesamte Anwendungsgebiet oder in einer Subpopulation mit hohem Zusatznutzen ist von einer wirtschaftlichen Verordnung auszugehen. Krankenkassen stufen die Verordnung für Subgruppen ohne Zusatznutzen häufig als unwirtschaftlich ein, obwohl der vereinbarte Erstattungsbetrag als Mischpreis auch diese Subgruppen berücksichtigt. Krankenkassen haben bereits in solchen Konstellationen Einzelfallprüfanträge gestellt. So gab es bereits Prüfanträge für Medikamente zur Behandlung der Hepatitis C in bestimmten Subgruppen (Genotypen), für die der Zusatznutzen nach Beschluss des G-BA nicht belegt ist. In diesen Subgruppen gab es zum Teil keine Daten. Die europäische Zulassungsbehörde ging jedoch von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf diese Patientenpopulationen aus.

Aber auch in anderen Indikationen kann diese Auslegung der Krankenkassen Auswirkungen auf die Versorgung haben: Für Ipilimumab (Yervoy®), das zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen ist, hat der G-BA im Jahr 2012 in der Second-Line-Behandlung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care festgestellt. Der G-BA hat aufgrund einer Zulassungserweiterung die Anwendung in der First-Line-Therapie, d. h. nicht vorbehandelte Patienten, neu bewertet. Hier konnte der Zusatznutzen für Patienten ohne eine BRAF-V600-Mutation gegenüber der zVT Dacarbazin nicht belegt werden, da keine ausreichenden Daten vorhanden waren. Bei einem großen Anteil der nicht vorbehandelten Patienten müssen die Ärzte nun Sorge haben, dass der Einsatz von Ipilimumab aus Sicht der Krankenkassen unwirtschaftlich ist, da die Kosten von Ipilimumab über denen von Dacarbazin liegen. Gleichwohl ist bekannt, dass für Dacarbazin keine Verlängerung des Überlebens nachgewiesen wurde, die Substanz toxisch ist und zudem Ipilimumab als Immuntherapeutikum schlechter wirkt, wenn zuvor – gegebenenfalls aufgrund des Preises – zunächst eine Chemotherapie eingesetzt wird.

Auch im Fall von Apixaban (Eliquis®) zur Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) wird die Problematik besonders deutlich. Der G-BA hat in der Initialbehandlung einer TVT bzw. einer LE plus parallel einzuleitender Prophylaxe bis zu sechs Monate einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor dem Hintergrund eines geringeren Blutungsrisikos gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) festgestellt. Für die Langzeitprophylaxe (> sechs Monate) lagen jedoch keine Daten vor, sodass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Infragestellen der Wirtschaftlichkeit in der Subgruppe ohne belegten Zusatznutzen durch Krankenkassen hat zur Folge, dass Ärzte

die Patienten nach sechs Monaten Therapie mit Apixaban auf VKA umstellen müssten – auf eine Therapie, die mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert sein kann. Um dieses Problem zu entschärfen, sieht der Beschluss des G-BA in der qualitätsgesicherten Anwendung folgenden Passus vor: *„Für Patienten, für die nach Einschätzung des Arztes eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten, vor allem unter dem Aspekt der mit der Umstellung verbundenen Gefährdung der Patienten, nicht in Frage kommt, aber eine weiterführende Prophylaxe (über 6 Monate hinaus) geboten ist, kann die Fortführung der Therapie mit Apixaban angezeigt sein“.*

Die KBV hält eine Klarstellung durch den Gesetzgeber dahin gehend für dringend erforderlich, dass der Erstattungsbetrag die Wirtschaftlichkeit über alle Anwendungsgebiete und damit auch für die Subgruppen ohne Zusatznutzen herstellt. Nur dann ist eine Verordnungssicherheit für die Ärzte gegeben.

Einen wirkstoffbezogenen Überblick über die Inhalte der Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung und das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Subgruppen bietet der Arzneimittelinfoservice der KBV, der unter www.arzneimittelinfoservice.de abrufbar ist.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Fazit für die Praxis

Seit Januar 2011 hat der G-BA den gesetzlichen Auftrag, den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten. Auf der Basis der frühen Nutzenbewertung vereinbaren GKV-Spitzenverband und pharmazeutischer Unternehmer den Preis des neuen Medikaments. Für Vertragsärzte ist die frühe Nutzenbewertung von besonderer Bedeutung: Der Stellenwert eines neuen Medikaments im Vergleich zum Therapiestandard wird bereits zu einem frühen Zeitpunkt transparent. Der Vertragsarzt erhält Kenntnis, welche Patientengruppen von der neuen Therapie besonders profitieren und welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu be-

achten sind. Die Bewertungen zum Zusatznutzen eines Wirkstoffes sehen jedoch einige Krankenkassen als Grundlage, die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung zu hinterfragen. In einigen Fällen gab es bereits Prüfanträge, wenn das Arzneimittel für Patienten aus einer Subgruppe verordnet wurde, für die der Zusatznutzen nicht belegt ist. Diese Auslegung der Krankenkassen kann Auswirkungen auf die Versorgung haben, wie beispielsweise in den Indikationen Hepatitis C und Melanom. Aus Sicht der KBV ist eine Klarstellung des Gesetzgebers erforderlich, um eine Verordnungssicherheit für die Ärzte zu gewährleisten.

Literatur

- 1 Sozialgesetzbuch V: § 35a – Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35a.html>. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 u. 2 G vom 16. Juli 2015.
- 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
- 3 Sozialgesetzbuch V: § 130b – Vereinbarungen zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern über Erstattungsbeträge für Arzneimittel: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130b.html>. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 u. 2 G vom 16. Juli 2015.

Britta Bickel, Berlin
 BBickel@kbv.de
 Kassenärztliche Bundesvereinigung
 Dezernat 4
 Geschäftsbereich Ärztliche und veranlasste Leistungen
 Abteilung Arzneimittel

Frühe Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln: Wie früh ist zu früh?

Das Beispiel Fingolimod (Gilenya®)

Ujeyl, M.

Gilenya® (Fingolimod) wurde nach einem positiven Gutachten (positive opinion) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Jahr 2011 für die Behandlung der hochaktiven, schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen. Die Zulassung beschränkt sich auf Patienten mit einer rasch fortschreitenden, schweren RRMS und auf Patienten, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

Die Zulassung basiert auf zwei randomisierten klinischen Studien (1;2) mit jeweils ca. 1300 Patienten, die über ein bzw. zwei Jahre behandelt wurden. Für die Untersuchung der Sicherheit lagen Daten von etwa 2600 Patienten der Safety Population vor, etwa 1800 Patienten hatten das Arzneimittel über mindestens ein Jahr erhalten (3). Dies entspricht in etwa dem Datenumfang, der auch für andere neue Arzneimittel zur Verfügung steht. So hatte eine Analyse über die Verfügbarkeit von Daten bei Zulassung gezeigt, dass bei 39 Arzneimitteln im Median etwa 1700 Patienten über die Dauer von einem Jahr in der Sicherheitspopulation untersucht worden waren (4).

Es ist bekannt, dass Risiken zum Zeitpunkt der Zulassung noch unzureichend erfasst sein können. Beispielsweise weil sie erst nach längerer Exposition, zeitlich verzögert oder sehr selten auftreten (5). Für die Risikobewertung sind die Anzahl der vor Zulassung mit dem Arzneimittel behandelten Patienten und die Beobachtungsdauer von Bedeutung. Tritt eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) auch unabhängig vom neuen Arzneimittel auf (d. h. es gibt eine „Hintergrund-Inzidenz“) und ist unter der Einnahme des neuen Arzneimittels lediglich häufiger, kann es sehr große Patientenzahlen erfordern, um sie zu entdecken (6). Daher werden seltene UAW häufiger erst im zeitlichen Abstand zur Zulassung mittels Auswertung von Post-Marketing-Surveillance-Studien oder von Meldungen an das Spontanmeldesystem bekannt.

Die EMA hatte 2011 das Nichterteilen einer Zulassung in der vom Hersteller beantragten First-line-Indikation mit Sicherheitsbedenken der immunsuppressiven Fingolimodtherapie begründet, darunter die möglicherweise erhöhte Frequenz und Schwere von Infektionen und das gehäufte Auftreten von Krebserkrankungen (3). Auch der G-BA hatte u. a. aufgrund offener Fragen zum Sicherheitsprofil von Fingolimod seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung aus dem Jahr 2012 auf die Dauer von drei Jahren befristet (7) und im April 2015 die Neubewertung nach Fristablauf begonnen. Zum aktuellen Zeitpunkt (Stand: September 2015) steht der G-BA-Beschluss noch aus.

Wie nach Zulassung üblich, werden die Risiken von Fingolimod fortlaufend mittels Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Post-Marketing-Surveillance-Studien untersucht. Finale Ergebnisse dieser PMS-Studien werden jedoch teilweise erst Ende 2020 erwartet (8). Am 04.05.2015 informierte der Hersteller mit einem Rote-Hand-Brief, dass im Februar 2015 eine Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei einem MS-Patienten berichtet wurde, der mehr als vier Jahre lang mit Fingolimod behandelt worden

war. Dieser Fall, der asymptomatisch verlief, war mittels des Spontanmeldesystems erfasst worden (9).

Bereits im März 2015 lagen dem Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA zwölf weitere Fälle von PML unter Fingolimod vor – darunter waren im Gegensatz zu dem im Mai veröffentlichten Fall aber ausschließlich Patienten, die eine Vorbehandlung mit einem anderen Immunsuppressivum (z. B. Natalizumab) erhalten hatten, das die PML (mit)bedingt haben könnte (10).

In das Spontanmeldesystem können alle UAW gemeldet werden, die unter der Einnahme eines Arzneimittels auftreten. Damit können weitaus mehr Patienten erfasst werden als mittels klinischer Studien. Somit ist dieses System besonders gut geeignet, frühzeitig Risikosignale zu generieren. Für den Nachweis eines Kausalzusammenhangs ist es allerdings weniger gut geeignet, z. B. da unter den gemeldeten Fällen andere Ursachen für das Auftreten der UAW in Frage kommen und eine Kontrollgruppe fehlt.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Fazit für die Praxis

Die PML ist eine sehr seltene aber schwerwiegende UAW. Ein Kausalzusammenhang mit Fingolimod ist jedoch selbst vier Jahre nach Zulassung dieses neuen Arzneimittels noch nicht eindeutig belegt.

Die PML ist ein Beispiel für eine UAW, die aufgrund ihrer sehr niedrigen Inzidenz und ihrer verzögert auftretenden Symptomatik erst bei Einsatz in der Routineversorgung evident wird.

Das Beispiel verdeutlicht, dass aufgrund von schwer-

wiegenden, aber sehr selten auftretenden UAW die abschließende Bewertung des vergleichenden Schadens kurz nach Zulassung noch verfrüht sein kann. In diesen Fällen benachteiligt eine vergleichende Bewertung die bereits länger bekannten Arzneimittel. In die Bewertung vorhandener Risiken sollte zudem eingegangen, ob geeignete Strategien zu deren Minimierung zur Verfügung stehen (wie z. B. EKG-Überwachung während der Therapieeinleitung bei kardialen Risiken).

Literatur

- Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al.: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-415.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al.: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
- European Medicines Agency (EMA): Gilenya® (Fingolimod): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): Doc.Ref.: EMA/108602/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf. Stand: 17. Februar 2011. Zuletzt geprüft: 19. November 2015.
- Ujeyl M, Schlegel C, Walter S, Gundert-Remy U: New drugs: evidence relating to their therapeutic value after introduction to the market. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 117-123.
- Waller PC, Tilson HH: Managing drug safety issues with marketed products. In: Talbot J, Waller P (Hrsg.): *Stephen's detection of new adverse drug reactions*. 5. Aufl., Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2004; 345-374.
- Loke YK, Price D, Herxheimer A: Adverse effects. In: Higgins JPR, Green S (Hrsg.): *Cochrane handbook of systematic reviews*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2008; 433-448.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1947/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_ZD.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss; Berlin, 29. März 2012. Zuletzt geprüft: 19. November 2015.
- European Medicines Agency (EMA): Gilenya® – Fingolimod: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500169449.pdf. EMA/195551/2014 Procedure No. EMEA/H/C/002202/II/0021. Stand: 25. April 2014. Zuletzt geprüft: 19. November 2015.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): erster Bericht einer PML bei einem MS-Patienten ohne vorherige Behandlung mit immunsuppressiven Arzneimitteln. *AkdÄ Drug Safety Mail* 14-2015 vom 4. Mai 2015.
- European Medicines Agency (EMA): Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the meeting on 09-12 March 2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/04/WC500185968.pdf. EMA/PRAC/257790/2015; London, 10 April 2015. Zuletzt geprüft: 19. November 2015.

Dr. med. Mariam Ujeyl, MSc, Berlin
sekretariat@akdae.de

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

„Aus der UAW-Datenbank“: Akutes Nierenversagen unter der Behandlung mit Dronedaron

Zusammenfassung

Dronedaron kann über kompetitive Hemmung der Kreatininsekretion am Tubulus den Kreatininplasmaspiegel um 10–15 Prozent erhöhen. Es kann jedoch bei einer Kreatininerhöhung auch eine akute arzneimittelinduzierte Nierenschädigung vorliegen. Uns ist solch ein Fall eines 66-jährigen Patienten gemeldet worden, welcher etwa zwei Monate nach Beginn einer Therapie mit Dronedaron eine akute interstitielle Nephritis erlitt.

Zieschang, M.

Harjung, H.

Stammschulte, T.

Abstract

Dronedaron may induce a 10–15 percent rise in creatinine plasma concentration via competitive inhibition of creatinine secretion in the tubule. It is also possible that creatinine elevation is due to acute drug-induced kidney damage. We have received such a case report of a 66 year old patient who developed acute interstitial nephritis two months after commencement of treatment with dronedarone.

Informationen zu Wirkmechanismus, Zulassung und Verordnung von Dronedaron

Dronedaron ist ein Mehrkanalblocker, der den Kaliumstrom hemmt und das Aktionspotenzial des Herzens und die Refraktärzeit verlängert. Es hemmt auch den Natrium- und den Kalziumstrom. Dronedaron ist ein nicht kompetitiver Antagonist adrenerger Aktivität (1). Es ist zum Erhalt des Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion bei Vorhofflimmern zugelassen, nachdem alternative Therapien in Erwägung gezogen wurden. Es sollte nicht bei systolischer Dysfunktion oder vorheriger oder zurzeit bestehender Herzinsuffizienz angewendet werden (1).

Dronedaron wurde 2010 in den Markt eingeführt. Es wurde 2013 in 7,7 Mio DDD eingesetzt, 3,9 % weniger als im Jahr davor (2). Hintergrund der insgesamt rückläufigen Verordnungen sind vermutlich die gegenüber Amiodaron geringere antiarrhythmische Wirksamkeit sowie die deutlichen Einschränkungen der Indikation durch die Europäische Arzneimittel-Agentur wegen Nebenwirkungen an der Leber und der Lunge sowie kardiovaskulären Ereignissen. Die AkdÄ hat kürzlich den Fall einer reversiblen Polyneuropathie im Zusammenhang mit Dronedaron publiziert (Deutsches Ärzteblatt, Jg. 112, Heft 25, 19.06.2015).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 66-jährigen Patienten mit einem Kreatininanstieg von 2 auf 4 mg/dl am 19.12.2014 berichtet. Der Patient war wegen einer Duodenalstenose in einem anderen Krankenhaus stationär und erhielt einen Protonenpumpeninhibitor (PPI). Vorausgegangen (27.10.2014) waren rezidivierende absolute Tachyarrhythmien und eine Koronarangiografie, der Patient erhielt seitdem Dronedaron. Am 22.12.2014 Nierenpunktion mit Beschreibung einer akuten interstitiellen Nephritis, außerdem eine

geringe IgA-Nephropathie und ein Hochdruckschaden der Niere. Dronedaron wurde abgesetzt, die Nierenfunktion besserte sich bis auf einen Kreatininwert von 2,0 mg/dl. Der PPI wurde während der gesamten Zeit weiter gegeben. Weitere (nicht abgesetzte) Medikamente waren Torasemid, Spironolacton, Bisoprolol und Phenprocoumon.

Bekannte Nebenwirkungen von Dronedaron

In klinischen Studien brachen 11,8 % der mit Dronedaron behandelten Patienten und 7,7 % der mit Placebo behandelten Patienten vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab. Der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung mit Dronedaron waren gastrointestinale Störungen (3,2 % der Patienten versus 1,8 % in der Placebogruppe). In fünf Studien waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit zweimal täglich 400 mg Dronedaron Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit und Asthenie (1).

Von Dronedaron bekannt ist eine 10–15-prozentige Kreatininerhöhung (aber in Einzelfällen auch deutlich mehr (4)) aufgrund kompetitiver Hemmung der Sekretion von Kreatinin am Tubulus (5). Nach Absetzen ist dies reversibel. Überprüft man die Nierenfunktion mit einem alternativen Verfahren (z. B. Cystatin C), ist diese nicht vermindert.

In der Online-Datenbank des BfArM sind insgesamt 940 Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen durch Dronedaron erfasst (Stand Mitte Juli 2015). In 67 dieser Fälle werden Nebenwirkungen berichtet, die die Nieren und Harnwege betreffen, darunter am häufigsten „akute Nierenschädigung“ (n = 30), „Nierenversagen“ (n = 14) und „Nierenfunktionsbeeinträchtigung“ (n = 8). Möglicherweise verbergen sich aber in diesen Berichten auch Fälle von scheinbarer Nierenfunktionsbeeinträchtigung aufgrund des beschriebenen Mechanismus. Weitere Fälle von interstitieller Nephritis finden sich nicht. Im italienischen Spontanmeldesystem sind vier Fälle von akutem Nierenversagen, zwei Fälle von chronischer Niereninsuffizienz und ein Fall von passagerer Kreatininerhöhung (3) publiziert, keiner jedoch mit einer Nierenhistologie.

Laut Fachinformation (1) wird empfohlen, den Plasmakreatininspiegel vor und sieben Tage nach Behandlungsbeginn mit Dronedaron zu bestimmen. Falls eine Erhöhung des Serumkreatinins beobachtet wird, sollte der Wert nach weiteren sieben Tagen erneut bestimmt werden. Wenn keine weitere Erhöhung des Serumkreatinins festgestellt wird, sollte dieser Wert als neuer Ausgangswert genommen werden, unter der Berücksichtigung, dass eine solche Erhöhung bei Dronedaron erwartungsgemäß auftritt.

Bewertung des Fallberichts

Der hier beschriebene Fallbericht ist anders zu werten: Histologisch nachgewiesen wurde eine akute interstitielle Nephritis. Häufiger Auslöser sind Medikamente. Vom zeitlichen Verlauf kommen Dronedaron aber auch PPI infrage. Für PPI ist diese UAW bekannt, für Dronedaron haben wir darüber keine Fallberichte gefunden. Der PPI wurde jedoch weiter eingesetzt, ohne dass es zu einem Rezidiv gekommen ist. Insofern ist die Auslösung durch Dronedaron wahrscheinlich.

Differenzialdiagnostische Erwägungen, wie Erhöhung des Kreatinins ohne Nierenfunktionsverschlechterung oder Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund einer Ver-

schlechterung der Herzinsuffizienz z. B. durch Dronedaron oder andere Erkrankungen sind wegen der in der Nierenbiopsie gewonnenen Histologie gegenstandslos.

Das Medikament wurde in diesem Fall nicht indikationsgerecht eingesetzt. Es wurde zwar zur Erhaltung des Sinusrhythmus nach erfolgter Kardioversion verabreicht, aber es lag eine dilatative Kardiomyopathie vor. Eine Herzinsuffizienz stellt eine Kontraindikation dar (1).

Fazit für die Praxis

Dronedaron sollte nicht bei systolischer Dysfunktion oder vorheriger oder zurzeit bestehender Herzinsuffizienz angewendet werden. Verdachtsfälle von Nierenschäden unter Dronedaron, die über die zu Anfang

häufig beobachtete 10–15-prozentige Kreatininerhöhung (aufgrund kompetitiver Hemmung der Sekretion von Kreatinin am Tubulus) hinausgehen, sollten der AkdÄ mitgeteilt werden.

Literatur

- 1 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Multaq® 400 mg Filmtabletten. Stand: September 2014.
- 2 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- 3 Biagi C, Venegoni M, Melis M et al.: Dronedaron-assoziiertes akutes Nierenversagen: Evidenz aus der italienischen spontanen ADR-Meldedatenbank. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 1351-1355.
- 4 Coons JC, Plauger KM, Seybert AL, Sokos GG: Worsening heart failure in the setting of dronedarone initiation. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1496-1500.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Dr. med. Hans Harjung, Darmstadt

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin

Medikamenteninduzierte Vaskulitis

Zusammenfassung

Eine durch Medikamente induzierte Purpura sollte stets in Betracht gezogen werden, wenn typische Hautveränderungen nach dem Verordnen eines neuen Medikaments auftreten. Da es aber auch Fälle gibt, bei denen sich erst nach längerer Zeit die Antikörper entwickeln, müssen auch Medikamente berücksichtigt werden, die unter Umständen schon über Monate eingenommen wurden. Entscheidend ist die frühe Diagnose, weil bei sofortigem Absetzen des Medikaments zumeist bleibende Schäden an anderen stark durchbluteten Organen (Niere, Lunge) vermieden werden können oder sich – wenn schon vorhanden – zurückbilden. Eine große Palette von Arzneimitteln kann eine solche Purpura hervorrufen.

Abstract

Drug-induced purpura should be considered as diagnosis if typical skin manifestations appear immediately after a new drug prescription. However, the time lag between first prescription of the incriminated compound and onset of dermatological symptoms can last up to months. Early diagnosis and ceasing of the medication is critical to prevent internal organs from persisting damages, such as kidney and lung. Numerous drugs can trigger a purpura.

Höffler, D.
Creutzig, A.

Der Fall

Ein 82-jähriger multimorbider Patient, bei dem eine Herzinsuffizienz Grad III im Vordergrund steht, klagt seit 10–12 Tagen über ein Druckgefühl im Unterbauch, Durchfall und Erbrechen. An beiden Beinen zeigen sich herpetiforme Exantheme. Die eGFR liegt bei 49 ml/min. Das Hb beträgt 7,1 g/dl, das CRP 79,7 mg/l, p-ANCA sind positiv, die c-ANCA negativ. Es wird eine Hautbiopsie durchgeführt, die perivaskuläre Infiltrate und in den betroffenen Kapillaren Endothelproliferationen und perivaskuläre mesenzymzellige Reaktionen zeigt. Die histologische Diagnose lautet: leukozytoklastische Vaskulitis.

Da der Patient etwa einen Monat zuvor erstmals auf Pradaxa® (Dabigatran), 2 x 110 mg tgl. eingestellt worden war, und kurz darauf die ersten Hauterscheinungen auftraten, wurde ein Kausalzusammenhang vermutet. Pradaxa® wurde abgesetzt und eine Prednisolon-Behandlung begonnen. Hierunter verschwand der Hautausschlag rasch.

Welche Medikamente können eine solche Vaskulitis hervorrufen?

In der Literatur (www.pubmed.com) fanden wir einen Bericht über eine bioptisch gesicherte kutane Vaskulitis im Zusammenhang mit Dabigatran (6). Es werden zudem einige Fälle von „rash“ (Ausschlag) beschrieben.

In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems sind insgesamt etwa 500 Fälle von Hypersensitivitätsvaskulitis erfasst, darunter fünf Fälle, in denen Dabigatran als vermutlich ursächlich angegeben wird. Zu den Arzneimitteln, die häufiger mit dieser Reaktion in Verbindung gebracht werden, zählen auch Rivaroxaban (zwölf Meldungen) und Phenprocoumon (zehn Meldungen). Es gibt eine lange Liste von Medikamenten, die in der Lage sind, eine medikamentös induzierte Purpura hervorzurufen. In Übersichtsarbeiten (1;2) wird besonders auf Propylthiouracil und Minocyclin hingewiesen, für die wie-

derholt Fälle publiziert wurden. Doch fehlen Zahlen zur Inzidenz. Auch Medikamente, die den Tumornekrosefaktor hemmen, wie Adalimumab, Etanercept und Infliximab, werden genannt.

Diagnose und Differenzialdiagnose

Die kutane Kleingefäßvaskulitis, wie das Krankheitsbild in den 2012 revidierten Kriterien der Chapel Hill Consensus Conference genannt wird, fällt in der Regel mit palpabler Purpura der unteren Extremitäten auf. Sie wird auch Hypersensitivitätsvaskulitis oder leukozytoklastische Vaskulitis genannt. Man versteht unter Purpura eine kleinfleckige Kapillarblutung in der Unterhaut und/oder den Schleimhäuten, also Petechien. Im Gegensatz zu einem Erythem verschwinden die Flecken *nicht* bei Druck auf die entsprechende Stelle. Den Kleingefäßvaskulitiden gemeinsam ist die Ablagerung von Immunkomplexen von zirkulierenden Antikörpern. Sie aktivieren das Komplement. Die Entzündungsreaktion der postkapillären Venolen zerstört leicht die dünnen Wände und zieht Einblutungen in die durch das Infiltrat hervorgerufenen Papeln nach sich. Daraus ergibt sich das klinische Bild der palpablen Purpura (5). Im Laufe der Zeit färben sich die meist kreisförmigen Flecken durch den Abbau des Hämoglobins braun, dann grün und schließlich gelb.

Die Hälfte der Kleingefäßvaskulitiden wird als idiopathisch angesehen, die andere Hälfte tritt nach Medikamenteneinnahme und postinfektiös auf – häufig nach respiratorischem Infekt mit beta-hämolysierenden Streptokokken A oder einer Hepatitis C Infektion. Eine sichere ätiologische Zuordnung gelingt indes häufig nicht.

Die medikamenteninduzierte Vaskulitis erscheint meist in engem zeitlichen Zusammenhang von sieben bis zehn Tagen mit der Medikamentenneugabe, kann aber unter Umständen auch erst ein halbes Jahr nach der Einnahme des neuen Medikamentes auftreten. Voraus gehen der Purpura oft grippeähnliche Symptome wie leichtes Fieber, Gliederschmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit. Das Labor zeigt eine der Schwere der Erkrankung korrelierte Anämie. BSG und CRP sind erhöht. Medikamente können auch eine ANCA-assoziierte Vaskulitis auslösen (2). Bei Mitbefall der Niere (als einem wie die Haut stark durchdurchblutetem Organ) findet sich eine Kreatininerhöhung (Abfall der eGFR) sowie eine Erythrozyturie und Proteinurie. Da auch die Lunge ein sehr stark durchblutetes Organ ist, kann auch sie befallen werden. Klinische Symptome sind aber nur in schwersten Fällen zu fassen.

Differenzialdiagnostisch gegenüber der hier beschriebenen medikamentenallergischen Vaskulitis sind andere Mitglieder der Gruppe der Kleingefäßkrankungen zu beachten. Diese sind besonders die Purpura Schönlein-Henoch und die essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis. Alle drei Erkrankungen gehören zu den Immunkomplexvaskulitiden. Eine Übersicht gibt Tabelle 1. Auch findet man eine Kleingefäßvaskulitis bei einem Lupus erythematodes, einer rheumatoiden Arthritis oder Dermatomyositis sowie einer ANCA-assoziierten Vaskulitis mit überlappender Beteiligung von kleinen und mittelgroßen Gefäßen sowie bei Malignomen (3).

Zur Sicherung der Diagnose sollte möglichst eine Hautbiopsie durchgeführt werden. Die histopathologische Aufarbeitung kann auch Hinweise auf eine zu Grunde liegende Erkrankung geben (Übersicht bei (4)). Nur in besonderen Fällen wird eine Nierenbiopsie er-

Tabelle 1: Übersicht: Immunkomplexvaskulitiden

Erkrankung	Klinik	Ätiologie, Pathogenese	Labor	Therapie
Medikamentenallergische Vaskulitis	meist beschränkt auf die Haut, meist keine Nierenbeteiligung	Medikamente	BSG, CRP, Anämie	Absetzen des Medikaments (siehe auch Tabelle 2)
Purpura Schönlein-Henoch	Purpura, Arthralgie, abdominale Koliken, Nierenbeteiligung häufig	vorangegangene A-Streptokokken-Infekte; IgA-haltige Immunkomplexe in Haut- und Nierengewebe (Biopsie)	Anämie, CRP	Beseitigung des Streptokokken-Infektes, Prophylaxe eines erneuten Infektes, evtl. Glukokortikoide
Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis	Purpura, Arthralgie, Nierenbeteiligung häufig	mit Hepatitis C assoziiert	Anämie, CRP, Komplementverminderung, Kryoglobuline nachweisbar	Behandlung der Hepatitis

forderlich sein, noch seltener eine Lungenbiopsie. Ganz entscheidend ist die Frage, ob die Purpura verschwindet, wenn das angeschuldigte Arzneimittel abgesetzt wird. In aller Regel kommt es dann zu einer Rückbildung der Purpura und auch der Kreatininerhöhung und Erythrozytenausscheidung. Ist dies nicht der Fall, müssen spezialisierte Zentren in Anspruch genommen werden.

Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Da randomisierte Studien nicht vorliegen, muss nach allgemeinen Prinzipien und Erfahrung behandelt werden. Ganz entscheidend ist, dass bei früh gestellter Diagnose Organschäden im Allgemeinen vermeidbar und/oder reversibel sind. Insofern sollte die größte Mühe auf die Früherkennung gelegt werden. In diesen früh erkannten Fällen kommt es meist zu einer restitutio ad integrum. Die meisten Episoden einer auf die Haut beschränkten Kleingefäßvaskulitis klingen ohne Therapie mit einer Hyperpigmentierung ab und rezidivieren nicht.

Tabelle 2: Symptome und Therapie (nach (2))

Symptomatologie	Therapie
ohne erkennbare Organbeteiligung (Serumkreatinin normal, keine Erythro- und/oder Albuminurie)	Absetzen des Medikamentes, Kontrollen
Organbeteiligung erkennbar	Kortikosteroide
schwere Organbeteiligung, z. B. schwere nekrotisierende Glomerulonephritis	Methylprednisolon-Stoßtherapie, danach Kortikosteroide + Immunsuppressiva
massive Lungenblutung	Plasmapherese

Fazit für die Praxis

Eine Reihe von verschiedenen Medikamenten kann eine Vaskulitis auslösen. Neu ange-setzte Medikamente der letzten sechs Monate kommen dafür infrage.

Literatur

- 1 Berden A, Göceroglu A, Jayne D et al.: Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. *BMJ* 2012; 344: e26.
- 2 Radić M, Martinović Kaliterna D, Radić J. et al.: Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med* 2012; 70: 12-17.
- 3 Micheletti RG, Werth VG: Small vessel vasculitis of the skin. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 21-32.
- 4 Goeser MR, Lianosz V, Wetter DA: A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 299-306.
- 5 Sunderkötter C: Hautmanifestationen der verschiedenen Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2013, 72: 436-444.
- 6 Cakmak MA, Sahin S, Cinar N, Karsidag S: Adverse skin reaction caused by dabigatran. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 2595.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Prof. Dr. med. Andreas Creutzig, Hannover

Akutes Leberversagen unter Glatirameracetat

Zusammenfassung

Glatirameracetat kann nicht nur Leberwerterhöhungen, sondern – selten – auch ein akutes Leberversagen hervorrufen. Die Fachinformation des Herstellers und die Empfehlungen zur Therapieüberwachung im Qualitätshandbuch des Kompetenznetzes Multiple Sklerose sollten entsprechend angepasst werden.

Rosien, U.

Abstract

Glatiramer acetate can cause not only elevation of liver enzymes but also acute liver failure. The product information of the manufacturer and the recommendations for therapy supervision in the manual of the multiple sclerosis competence network should be adapted accordingly.

Glatirameracetat ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode bei Multipler Sklerose (MS) und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln („clinically definite multiple sclerosis“, CDMS), sowie zur Reduktion der Schubfrequenz bei Patienten mit schubförmig remittierender MS. Positive Auswirkungen auf die Erkrankungsprogression oder Wirksamkeit bei Patienten mit progressiver MS sind nicht belegt (1). Glatirameracetat gehört neben Beta-Interferonen zu den „disease modifying treatments“ bei MS mit Modifikation von T-Zellfunktion und Immunität. Auch wenn Beta-Interferone mit 13,8 Mio. DDD die am häufigsten verordnete Medikamentengruppe darstellen, ist Glatirameracetat unter dem Handelsnamen Copaxone® das mit 5,8 Mio. DDD am häufigsten verschriebene Einzelpräparat.

Wir berichten den Fall einer Patientin mit Multipler Sklerose, die während der Therapie mit Glatirameracetat eine nekrotisierende Hepatitis entwickelte.

Im Juni 2013 wird bei der Patientin die erste Diagnose einer multiplen Sklerose gestellt. Im Dezember 2013 erfolgen aufgrund eines Schubeignisses mit Bulbus-Bewegungsschmerz und Gesichtsfeldbeeinträchtigung eine Kortisonstoßtherapie sowie die Einleitung einer Therapie mit Glatirameracetat. Im Februar 2014 sind erstmals erhöhte Transaminasen dokumentiert (GOT 178 U/l, GPT 358 U/l). Die Patientin leidet zu dieser Zeit unter Schwindel und Konzentrationsschwierigkeiten sowie Episoden mit Übelkeit. Im März 2014 wird daher eine stationäre, integriert neurologische und psychotherapeutische Behandlung eingeleitet. Unter den Zeichen einer akuten Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit Sklerenikterus, epigastrischem Druckschmerz und Braunfärbung des Urins wird die Patientin am 29.03.2014 auf die Intensivstation eines Akutkrankenhauses verlegt. Die GOT beträgt zu diesem Zeitpunkt 2300 U/l, die GPT 2361 U/l bei einem Gesamtbilirubin von 6,19 mg/dl und einer Erhöhung der INR auf 1,67. Histologisch besteht eine „ausgeprägte chronische und aktive, nekrotisierende Hepatitis mit ausgeprägter Grenzzonenaktivität und beginnender Fibrose“. Hinweise auf eine virale oder autoimmune Genese, auf eine Hämochromatose oder einen Morbus Wilson

ergeben sich nicht. Die Patientin erhält Kortikosteroide und Antibiotika. Im Verlauf kommt es zu einer klinischen und laborchemischen Restitutio ad integrum.

Zur vorliegenden Falldokumentation ist einschränkend festzuhalten, dass kein direkter Hepatitis-C-Virusnachweis als PCR und keine Hepatitis-E-Serologie vorliegen. In seltenen Fällen kann das ebenfalls verordnete Citalopram Leberwerterhöhungen verursachen, die aber in der Regel nicht mit schweren Hepatitiden assoziiert sind. Unter Anwendung des RUCAM-Scores erscheint bei einem hier erreichten Punktwert von 7 der Zusammenhang der Glatirameracetat-Medikation mit der eingetretenen Hepatitis wahrscheinlich (3;4). Akute oder chronische Hepatitiden sind unter Glatirameracetat mehrfach beschrieben. Diese wurden teilweise als medikamentös-toxisch klassifiziert, teilweise wurde auch eine Demaskierung einer Autoimmunhepatitis unter dem Präparat beschrieben (5-9). Insbesondere der Umstand, dass hier bereits sechs Wochen vor der akuten, schweren Hepatitis eine Erhöhung der Transaminasen dokumentiert wurde, hat den Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ der AkdÄ bewogen, diesen Fall zur Publikation in der „AVP – Arzneiverordnung in der Praxis“ vorzusehen.

Fazit für die Praxis

Unter Glatirameracetat sind initial sechswöchentliche und im weiteren Verlauf dreimonatliche Kontrollen der Leberwerte indiziert. Glatirameracetat ist bei Erhöhung der Transaminasen abzusetzen, da es im Einzelfall eine schwere Leberschädigung verursachen kann. Das Kom-

petenznetz MS empfiehlt in seinem Qualitätshandbuch zu Glatirameracetat die o. g. regelmäßigen Leberwertkontrollen (10). Ein Hinweis auf eine (seltene) potenziell lebensbedrohliche Hepatitis fehlt hier ebenso wie in der Fachinformation des Herstellers (11).

Literatur

- 1 La Mantia L, Munari LM, Lovati R: Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 5: CD004678.
- 2 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- 3 Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G: Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 404-415.
- 4 Danan G, Benichou C: Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1323-1330.
- 5 Benichou C, Danan G, Flahault A: Causality assessment of adverse reactions to drugs – II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1331-1336.
- 6 Pulicken M, Koteish A, DeBusk K, Calabresi PA: Unmasking of autoimmune hepatitis in a patient with MS following interferon beta therapy. *Neurology* 2006; 66: 1954-1955.
- 7 Neumann H, Csepregi A, Sailer M, Malfertheiner P: Glatiramer acetate induced acute exacerbation of autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 816-817.
- 8 Deltenre P, Peny MO, Dufour A et al.: Acute hepatitis induced by glatiramer acetate. *BMJ Case Rep*. 2009; 2009: bcr09.2008.0913.
- 9 Subramaniam K, Pavli P, Llewellyn H, Chitturi S: Glatiramer acetate induced hepatotoxicity. *Curr Drug Saf* 2012; 7: 186-188.
- 10 Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.: Multiple Sklerose: Hinweise zur Therapie mit Glatirameracetat als App: <http://www.dmsg.de/mobil/index.php?kategorie=therapien&anr=5477>. DMSG, 10. November 2014. Zuletzt geprüft: 13. November 2015.
- 11 Teva Pharma GmbH: Fachinformation „Copaxone 20 mg/ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze“: www.pharmazie.com/graphic/A/80/1-25380.pdf. Stand: Mai 2014. Zuletzt geprüft: 13. November 2015.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg
u.rosien@ik-h.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
 Prof. 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 2016

