



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 43 – Ausgabe 2

April 2016

DAS AKTUELLE THEMA

Update COPD-Therapie	62
Paradigmenwechsel ARNI? Immer langsam mit den jungen Pferden!	67

THERAPIE AKTUELL

MRSA – welche Maßnahmen sind nötig?	70
Neue Thrombozytenaggregationshemmer – eine Übersicht über die aktuelle Evidenz	75
Epidemiologie und Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) in Deutschland	80
Arzneimittel in der Stillzeit (übersetzt aus Australian Prescriber 2015)	92
Kommentar zu: Hotham N & Hotham E: Drugs in breastfeeding [Arzneimittel in der Stillzeit], Australian Prescriber 2015	100

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Was bringen Hormone in der Menopause – und was nicht?	102
Buchbesprechung: „Der Glaube an die Globuli“ N. Schmacke (Hrsg.), Suhrkamp Verlag 2015	105

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Schwere Sepsis nach parenteraler Gabe von Vitamin C	107
-----------------------------------------------------	-----

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Hilfe für Ärzte mit Abhängigkeitserkrankungen (Das Suchtinterventionsprogramm der Ärztekammer Hamburg)	109
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

IN EIGENER SACHE

Bruno Müller-Oerlinghausen zum 80. – eine herausragende Persönlichkeit mit vielen Talenten	113
BfArM im Dialog	115
Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2016	116

Das aktuelle Thema

Update COPD-Therapie

Zusammenfassung

Die Raucherentwöhnung ist die effektivste Therapiemaßnahme zur Behandlung der COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Die leitliniengerechte Pharmakotherapie ist in der Lage, die Prognose, die Lungenfunktion und den Gesundheitsstatus zu verbessern sowie die Symptome zu reduzieren. Kein Pharmakon ist aber in der Lage, die COPD-Letalität zu reduzieren. Basis der Pharmakotherapie ist die alleinige oder kombinierte bronchodilatative Therapie unter Verwendung eines Beta-2-Sympathomimetikums und/oder eines Anticholinergikums, wobei für die Langzeittherapie 12 Stunden oder 24 Stunden wirksame inhalative Präparate zur Verfügung stehen. Die Kombination aus beiden ist effektiver als die Einzelsubstanzen. Antientzündliche Präparate werden nur in Kombination mit einem oder zwei Bronchodilatoren mit dem Ziel einer Exazerbationssenkung angewendet, denn der Effekt auf die Lungenfunktion ist gering. Nichtpharmakologische Maßnahmen, wie z. B. die Rehabilitation oder Lungensport, flankieren die medikamentösen Therapiebemühungen. Darüber hinaus stehen für bestimmte Patienten mit einer fortgeschrittenen COPD-Erkrankung z. B. die bronchologischen Lungenemphysem-Reduktionstechniken, die Langzeitsauerstoff- und die nicht-invasive Heimbeatmungstherapie sowie die Lungentransplantation zur Verfügung.

Gillissen, A.

Abstract

Smoking cessation has been and still is the most effective therapeutic measure in treating COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Appropriate pharmacologic therapy can improve COPD symptoms, reduce the frequency and severity of COPD exacerbations and improve health status, exercise tolerance and lung function. To date, none of the existing medications have been shown to reduce COPD mortality. Bronchodilator medications alone or in combination are the cornerstone of the treatment efforts whereas inhaled therapy with long acting compounds is preferred for long-term management. Combining bronchodilators of different pharmacological classes is more effective than the single components. Anti-inflammatory substances should only be given in order to reduce exacerbations, because they have only weak efficacy on improving lung function. Non-pharmacologic therapies, such as rehabilitation, flank pharmacological efforts or are suitable for specific patients with an advanced disease state to improve chronic hypoxia or reduce hyperkapnia.

Einleitung

Die COPD ist eine chronische Lungenerkrankung, die typischerweise progredient verläuft. In den meisten Fällen ist sie das Ergebnis einer jahre- bis jahrzehntelangen inhalativen Zigarettenrauchexposition. Entsprechend der Recherchen für das Weißbuch Lunge 2014 liegt die Prävalenz der COPD weltweit zwischen 1,3 % und 13,2 %, wobei wir für Deutschland 7,7 % annehmen (1;2). Für die Pharmakotherapie stehen kurz- und langwirksame bronchodilatative Medikamente sowie antiinflammatorische Substanzen zur Verfügung. Bronchodilatoren können einzeln oder in Kombination gegeben werden, während die antiinflammatorischen Substanzen nur zusammen mit einem Bronchodilatator eingesetzt werden dürfen. Ziele der Pharmakotherapie sind a) die Verbesserung der Lebensqualität, Senkung der typischen Symptome (insbesondere der Dyspnoe, Husten und Auswurf) und b) die Vermeidung der die Prognose verschlechternden Exazerbationsrate und -schwere sowie c) die Verbesserung der Lungenfunktion (3).

In den letzten zwei bis drei Jahren kamen viele neue Substanzen, Fixkombinationen sowie neue Dosieraerosole und Trockenpulverinhalationssysteme auf den Markt, die aber nichts an den bewährten Grundprinzipien der Behandlung geändert haben.

Prinzipien der COPD-Therapie

GOLD (Global Initiative for COPD) veröffentlicht jährlich eine Empfehlung zum Management der COPD. Darin werden für die Entscheidung, wann welches Pharmakon in welcher Kombination eingesetzt werden soll, neben der bisherigen lungenfunktionsbasierten Schweregradeinteilung, die Exazerbationsrate und die mittels Fragebögen quantifizierbaren Symptome für die Entscheidung berücksichtigt. Für letztere stehen der mMRC(modified British Medical Research Council)- und der CAT(COPD Assessment Test)-Fragebogen zur Verfügung (siehe Anhang). Beide erlauben eine intraindividuelle Verlaufsbeurteilung, eignen sich aber nicht für die Diagnosestellung oder den interindividuellen Vergleich.

Die drei oben genannten diagnostischen Entscheidungssäulen bedingen eine recht komplizierte, für die Praxis kaum geeignete und in sich im Detail nicht kongruente Therapieempfehlung, die deswegen hier simplifiziert wurde (Abbildung 1). Folgende Therapieprinzipien sind für die Dauertherapie der COPD zu beachten:

- Raucherentwöhnung ist die wichtigste und effektivste Therapiemaßnahme, um den Progress der Erkrankung und den jährlichen FEV₁-Abfall zu verlangsamen sowie um die Prognose zu verbessern (4).
- Die Dauertherapie besteht bei der Pharmakotherapie aus einem oder zwei inhalativen Bronchodilatoren, wobei der Einsatz eines langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums wirkungsäquivalent zu einem langwirksamen Parasympatholytikum ist (3). Der orale Bronchodilatator Theophyllin gilt hierbei wegen der vielen Nebenwirkungen als Mittel der letzten Wahl.
- Eskalation und Deeskalation in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus. Die schwere unterscheidet sich von der leichten Erkrankungsform durch eine FEV₁ < 50 % vom Sollwert, > 2 Exazerbationen oder > 1 Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt/Jahr. Ein solches erhöhtes Exazerbationsrisiko rechtfertigt die Dauertherapie mit ICS (inhalative Kortikosteroide und/oder mit Roflumilast).
- Die Pharmakotherapie wird durch nichtpharmakologische Therapiemaßnahmen flankiert. Dazu gehören insbesondere die Rehabilitation und physische Aktivität (inkl. die Teilnahme an Lungensportgruppen) (5;6).
- Ergänzend für spezielle Patientengruppen stehen weitere nichtpharmakologische Therapieoptionen zur Verfügung wie die Langzeitsauerstofftherapie bei chronisch hypoxischen Patienten (pO₂ ≤ 55 mmHg), die nichtinvasive Heimbeatmungstherapie bei hyperkapnischen Patienten (ab pCO₂ > 50 mmHg), die bronchologische Emphysemtherapie (z. B. mittels bronchialer Ventile oder Coils) sowie die Lungentransplantation (7-9).

Schweregrad	Pharmakologische Therapieoptionen	Nichtpharmakologische Therapieoptionen
FEV ₁ < 50 % vom Sollwert + FEV ₁ /FVC < 70 % + erhöhtes Exazerbationsrisiko (2 Exazerbationen/Jahr oder ≥ 1 KRH) + viele Symptome	<ul style="list-style-type: none"> LABA/LAMA oder zuzüglich ICS und/oder zuzüglich Roflumilast (ICS ± Roflumilast nur, wenn Exazerbationsrate erhöht) oder evtl. zuzüglich Theophyllin (wenn kein Roflumilast) 	<ul style="list-style-type: none"> Rehabilitation, physische Aktivität (Lungensport) jährliche Influenza- und einmalige Pneumokokkenimpfungen Sauerstofflangzeittherapie (wenn pO₂ ≤ 55 mmHg) nichtinvasive Heimbeatmungstherapie (NIV: wenn pCO₂ ≥ 51 mmHg + pH > 7,35) bronchoskopische Emphysemtherapie (bronchiale Ventile, Coils etc.) Lungentransplantation
FEV ₁ < 80 % bis ≥ 50 % vom Sollwert + FEV ₁ /FVC < 70 % + wenig Symptome	<ul style="list-style-type: none"> LABA oder LAMA oder Kombination LAMA/LABA 	
	<ul style="list-style-type: none"> Raucherentwöhnung kurzwirksamer Bronchodilatator bei Bedarf (Beta-2-Sympathomimetikum oder Ipratropiumbromid) 	

Abbildung 1: Pharmakologische und nichtpharmakologische Therapieoptionen zur Behandlung der COPD (modifiziert nach (3)). Die Therapie wird entsprechend der Lungenfunktion, der Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe: quantifizierbar mittels Symptomfragebögen, siehe Text) und dem Exazerbationsrisiko eskaliert oder deeskaliert. Ab einer Exazerbationsrate von ≥ 2 Exazerbationen oder ≥ 1 Exazerbation, die während der vorausgegangenen zwölf Monate im Krankenhaus therapiert werden musste, ist ein erhöhtes Risiko anzunehmen.

LABA = langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum, LAMA = langwirksames Anticholinergikum, ICS = inhalatives Kortikosteroid, KRH = Krankenhaus, FEV₁ = Einsekundenkapazität, FVC = forcierte Vitalkapazität, NIV = nichtinvasive Heimbeatmungstherapie.

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Es stehen 12 Stunden (Formoterol, Salmeterol) und 24 Stunden wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Indacaterol, Olodaterol) zur Verfügung. Zwischen beiden Gruppen gibt es keine wesentlichen Wirkungsunterschiede, die eine Empfehlung für die eine oder andere Substanzgruppe rechtfertigen würde. Vielmehr sollte bei der Verschreibung auf die individuellen Patientenbedürfnisse Rücksicht genommen werden, auch in Bezug auf die Verordnung der verschiedenen Inhalationssysteme. Nachgewiesen ist die Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁), von Lebensqualitätsparametern und von COPD-Symptomen sowie die Reduktion der Exazerbationsrate und -schwere.

Neue langwirksame Anticholinergika (LAMA)

Aclidiniumbromid ist ein 12 Stunden wirksamer und Umeclidinium-, Tiotropium- sowie Glycopyrroniumbromid sind 24 Stunden wirksame inhalative Anticholinergika. Die beste wissenschaftliche Datenlage existiert von Tiotropiumbromid, das sowohl im Handinhaler als auch im RespiMAT zur Verfügung steht. Auch LAMA führen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁), von Lebensqualitätsparametern und von COPD-Symptomen sowie zu einer Reduktion der Exazerbationsrate und -schwere. Es ist anzunehmen, dass es sich dabei um einen Klasseneffekt handelt. Die Nebenwirkungsrate entspricht ungefähr der von Placebo.

LABA/LAMA-Fixkombination

Die Kombination eines LABA mit einem LAMA ist schon immer die Empfehlung von COPD-Therapieleitlinien gewesen (3;10). 2013 ist in dieser Gruppe das erste Fixkombinationspräparat für die einmal tägliche Gabe auf den Markt gekommen, das Indacaterol (110 µg) und Glycopyrronium (50 µg) enthält. Weitere wurden zugelassen: 07/2014 Ume-

clidinium/Vilanterol, 11/2014 Acclidiniumbromid/Formoterol, und 08/2015 Tiotropium/Oloderol. Die LABA/LAMA-Kombination führt zu einer zusätzlichen Verbesserung der Lungenfunktion und von Lebensqualitäts- und Symptomparametern im Vergleich zu den jeweiligen Einzelsubstanzen.

Inhalative Kortikosteroide (ICS) und ICS/LABA-Fixkombinationen

ICS ist eine bei der COPD schwach wirksame Medikamentengruppe und verbessert kaum die Lungenfunktion. Die zusätzliche Gabe eines ICS zu einem oder zwei Bronchodilatoren ist daher vor allem bei COPD-Patienten indiziert, deren Exazerbationsrisiko erhöht ist (Abbildung 1). Es sind seit über zehn Jahren verschiedene ICS/LABA-, aber keine ICS/LAMA-Fixkombinationen auf dem Markt. Neue ICS/LABA-Produkte – Kombinationen aus altbewährten Substanzen oder komplette Neuentwicklungen – kommen aktuell laufend auf den Markt. Insbesondere Fluticason-haltige ICS-Produkte sind mit einer erhöhten Pneumonierate assoziiert. In der TORCH-Studie betrug bei der Kombination Fluticason 500 µg/Salmeterol 50 µg (zweimal pro Tag) die Number needed to treat (NNT) 44, um eine Exazerbation zu verhindern. Die Number needed to harm (NNH) betrug 16 (Induktion einer zusätzlichen ambulant erworbenen Pneumonie (11;12)).

Hemmung der Phosphodiesterase-4

Derzeit ist in Deutschland in der Gruppe der Phosphodiesterase-4 (PDE-4)-Hemmer seit 2010 nur das Roflumilast zugelassen. Es kann zusätzlich zur Bronchodilatator-Therapie symptomatischen Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD, die an Husten und Auswurf leiden und die eine erhöhte Exazerbationsrate aufweisen, verordnet werden. Roflumilast (500 µg als Tablette) wirkt antientzündlich, senkt die vormals erhöhte Exazerbationsrate und die Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen und hat nur einen geringen Effekt auf die Lungenfunktion (15;16). Im Placebovergleich waren allerdings Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Kopfschmerzen häufig.

Inhalationssysteme

Die primäre Therapie besteht aus der inhalativen Therapieanwendung. Die Flut an neuen Medikamenten und die damit verbundenen neuen Inhalationssysteme wie treibgasbetriebene und Trockenpulverinhalationssysteme sind leider sehr verwirrend. Für die Praxis ergeben sich folgende Tipps: Wahl eines Inhalers, der für möglichst viele Substanzen bzw. Substanzkombinationen angeboten wird, damit der Patient bei einer Umverordnung beim gleichen Gerätetyp bleiben kann. Zudem sollte bei der Inhalerauswahl auf die Wünsche und Fähigkeiten des Patienten, den Inhaler auch richtig anwenden zu können, geachtet werden, und der Apotheker sollte nur den ärztlich verordneten Inhaler ausgeben oder andernfalls den Patienten in der korrekten Anwendung des ihm gegebenenfalls nicht bekannten Gerätes schulen (17;18).

Fazit für die Praxis

Die Therapieentscheidung basiert auf der Erkrankungsschwere der COPD. Antientzündlich wirkende Medikamente sollen nur bei einem erhöhten Exazerbationsrisiko eingesetzt werden, während die Basistherapie aus einem oder zwei verschiedenen bronchodilatativ wirkenden Medikamenten besteht. Flankiert werden diese

Maßnahmen durch ein z. T. sehr spezifisches nicht-pharmakologisches Therapiemanagement. Ungeachtet dessen bleibt die Raucherentwöhnung die effektivste Therapiemaßnahme. Diese Übersicht gibt einen Überblick über den aktuellen Therapiestandard inklusive der überaus spannenden Neuentwicklungen.

Literatur

- 1 Geldmacher H, Biller H, Herbst A et al.: Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 2609-2614.
- 2 Gillissen A, Lommatzsch M, Prenzler A et al.: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). In: Gillissen A, Welte T (Hrsg.). Weißbuch Lunge 2014. Die Lunge und ihre Erkrankungen: Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Herne: Frischtexte Verlag, 2014: 47-57.
- 3 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): <http://www.goldcopd.com>. Zuletzt geprüft: 4. Januar 2015.
- 4 Andreas S, Herth FJ, Rittmeyer A et al.: Tabakrauchen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Lungenkarzinom. Pneumologie 2007; 61: 590-595.
- 5 Steier J, Petro W: Physikalische Therapie bei COPD – Evidence Based Medicine? Pneumologie 2002; 56: 388-396.
- 6 Gerardi D, ZuWallack R: Non-pulmonary factors affecting survival in patients completing pulmonary rehabilitation. Monaldi Arch Chest Dis 2001; 56: 331-335.
- 7 Magnussen H, Kirsten A-M, Köhler D et al.: Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. Pneumologie 2008; 62: 748-756.
- 8 Windisch W, Brambring J, Budweiser S et al.: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. Pneumologie 2010; 64: 207-240.
- 9 Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ: Interventional pulmonology procedures: an update. Panminerva Med 2013; 55: 121-129.
- 10 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie COPD. Langfassung. Version 1.8, April 2011.
- 11 Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P: Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax 2013; 68: 1029-1036.
- 12 Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. Thorax 2013; 68: 540-543.
- 13 Svedater H, Dale P, Garrill K et al.: Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. BMC Pulm Med 2013; 13: 72.
- 14 Bateman ED, Mahler DA, Vogelmeier CF et al.: Recent advances in COPD disease management with fixed-dose long-acting combination therapies. Expert Rev Respir Med 2014; 8: 357-379.
- 15 Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL et al.: Roflumilast in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised trials. Lancet 2009; 374: 695-703.
- 16 Calverley PM, Rabe KF, Goehring U-M et al.: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374: 685-694.
- 17 Gillissen A. Patientenpräferenz von Inhalern. Pneumologie 2014; 68: 727-736.
- 18 Voshaar T, App EM, Berdel D et al.: Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. Pneumologie 2001; 55: 579-586.

Interessenkonflikte

Vergütung für Vorträge von Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, OmniaMed, Chiesi, Berlin-Chemie sowie Gutachten und Beratung für Boehringer Ingelheim, Berlin-Chemie, Almirall-Hermal, Chiesi, Elpen.

Prof. Dr. med. Adrian Gillissen, Kassel
www.klinikum-kassel.de

Anhang

Einteilung der Luftnot des Modified British Medical Research Council

mMRC-Grad 0	Dyspnoe bei schweren Anstrengungen
mMRC Grad I	Dyspnoe bei schnellem Gehen oder bei leichten Anstiegen
mMRC-Grad II	langsames Gehen als Gleichaltrige aufgrund von Dyspnoe
mMRC Grad III	Dyspnoe bei Gehstrecke um 100 m
mMRC-Grad IV	Dyspnoe beim An-/Ausziehen

CAT (COPD Assessment Test)

Der CAT bewertet das Ausmaß von Husten, Schleimmenge, Enge in der Brust, Luftnot bei Belastung (Treppe), Einschränkung in häuslichen Aktivitäten, Bedenken, das Haus zu verlassen, Schlafstörungen mit jeweils 0 bis 5 Punkten. Eine Gesamtpunktzahl bis 10 gilt als geringe Einschränkung, eine bis 20 Punkte als mäßige, eine bis 30 als hohe und über 30 als sehr hohe Einschränkung (www.catestonline.org).

Paradigmenwechsel ARNI? Immer langsam mit den jungen Pferden!

Zusammenfassung

Ein neues Medikament zur Behandlung der Herzinsuffizienz (Sacubitril/Valsartan) wird besprochen. Es soll einen entscheidenden Fortschritt gegenüber der bisherigen Therapie darstellen. Die dieser Hoffnung zugrunde liegende Studie (1) weist jedoch einige Inkonsistenzen auf.

Abstract

A new drug for the treatment of heart failure (sacubitril/valsartan) is discussed. It is purported to be a major advance compared to the current therapy but the study underlying this hope shows some inconsistencies.

Mühlbauer, B.

LCZ696 ist ein kombinierter Angiotensin-Rezeptor-/Nepriylsin-Inhibitor, kurz ARNI, in der Indikation Herzinsuffizienz und wird derzeit als Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe geradezu gefeiert. Seit Januar 2016 ist der Wirkstoff mit dem Handelsnamen Entresto® in Deutschland verfügbar. Was ist dran an dem Hype?

In der PARADIGM-HF-Studie wurden bei knapp 8500 Herzinsuffizienzpatienten die Effekte von LCZ696 mit denen des ACE-Hemmers Enalapril verglichen. Der kombinierte Endpunkt, bestehend aus den Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und durch Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisierung, trat in der LCZ696-Gruppe bei 914 Patienten (21,8 %) und in der Enalaprilgruppe bei 1117 Patienten (26,5 %) auf, ein absoluter Unterschied von 4,7 %. Dieser Unterschied war für beide Outcome-Komponenten ähnlich ausgeprägt und statistisch signifikant. Auch die als sekundärer Endpunkt erfasste Gesamtmortalität zeigte einen 2,8-prozentigen Vorteil zugunsten von LCZ696. Diese Benefits wurden vorwiegend mit einem unerwünschten Effekt erkaufte, der bei engmaschiger Kontrolle klinisch beherrschbar sein sollte: Symptomatische Hypotensionen traten unter LCZ696 bei 14 % der Patienten auf, unter Enalapril bei 9,2 %. Hypotensionen mit systolischem Blutdruck < 90 mmHg wurden in etwa doppelt so häufig beobachtet (2,7 % vs. 1,4 %). Die Studie wurde wegen der signifikanten Unterschiede in den Endpunkten vorzeitig beendet (1).

Positiv anzumerken ist also, dass sich mit LCZ696 in der Therapie der Herzinsuffizienz erstmals seit Jahren eine zusätzliche Behandlungsoption eröffnet, die patientenrelevante Vorteile verspricht. Doch kann man bereits von einem neuen Therapiestandard, gar einem Paradigmenwechsel sprechen? Dies erfordert eine genauere Betrachtung.

Ein neuer und ein alter Wirkstoff

Zunächst zum Wirkstoff – ist er wirklich neu? Bei genauer Betrachtung der Struktur bemerkt man, dass es sich um zwei Moleküle handelt, die gekoppelt sind. Das erste ist der altbekannte Angiotensinrezeptorantagonist Valsartan. Das zweite ist Sacubitril, ein Prodrug, das enzymatisch durch Entfernung einer Ethylgruppe in den eigentlichen Wirkstoff überführt wird. Dieser hemmt die endogene neutrale Metalloprotease Nepriylsin, die für den Abbau einer Reihe endogener vasoaktiver Peptide verantwortlich ist, darunter na-

triuretische Peptide und Bradykinin. Die Hemmung der Neprilysin-Aktivität erhöht somit die Konzentration der vasoaktiven Peptide, was einer neurohormonal bedingten Vasokonstriktion und Natriumretention entgegenwirkt. Unabhängig von neurohumoraler Stimulation scheint Sacubitril per se keine hypotensive Wirkung zu besitzen. In tierexperimentellen Ansätzen wirkte es dem schädlichen kardialen Remodeling nach Myokardinfarkt entgegen (2). Die mittelfristigen und Langzeitwirkungen von Sacubitril sind jedoch noch unzureichend untersucht. Nur aufgrund der Kopplung der beiden Wirkstoffe kann der Hersteller überhaupt von einem neuen Wirkstoff sprechen (NCE, new chemical entity), ohne Kopplung wäre es schlicht ein Kombinationspräparat mit einem alten und einem neuen Wirkstoff. So ist auch unklar, ob die in der PARADIGM-HF beobachteten patientenrelevanten Vorteile auch in Kombination von Sacubitril mit einem anderen Angiotensinrezeptorantagonisten („Sartan“) auftreten würden.

Diese Frage ist interessant, da Sacubitril keineswegs der erste Vertreter dieser Substanzgruppe ist. Mit Omapatrilat (geplanter Handelsname Vanlev®) scheiterte nach mehreren Anläufen endgültig 2003 ein früherer, prominenter Vertreter der Neprilysin-Inhibitoren am Zulassungsverfahren. Grund war eine zu hohe Rate an gefährlichen Angioödemem – bei wenig überzeugenden klinischen Wirksamkeitsdaten. Omapatrilat besaß allerdings auch ACE-inhibitorische Eigenschaften. Dass Sacubitril in Kombination mit Valsartan nun günstigere Daten aufweist, könnte auf diesem Unterschied beruhen; dies bleibt jedoch vorerst eine Hypothese.

Eingeschränkte Übertragbarkeit der Studiendaten auf den Alltag

Die wichtigste Frage ist jedoch, inwieweit die Ergebnisse der klinischen Studie PARADIGM-HF auf die Patienten in der täglichen Praxis übertragbar sind. Dies ist keineswegs klar, denn das Patientenkollektiv in der Studie war alles andere als typisch. In die Studie wurden sehr selektierte und mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren recht junge Herzinsuffizienzpatienten eingeschlossen. Sie waren zu 80 % männlich und wiesen eine relativ gering ausgeprägte klinische Symptomatik auf (1). Ob also die günstigen Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit übertragbar sind auf Frauen, auf ältere Patienten und auf Patienten mit Komorbiditäten, wie sie in der täglichen Praxis typisch sind, ist derzeit nicht zu beantworten. Dazu kommen weitere Inkonsistenzen, unter anderem regionale Unterschiede: Nach der in der Originalpublikation ausgewiesenen Subgruppenanalyse profitierten die Studienpatienten in Nord- und Lateinamerika sowie im zentralen und östlichen Europa; nicht dagegen profitierten die Patienten im asiatisch/pazifischen Raum und die Patienten in Westeuropa (1), zu dem Deutschland gerechnet wurde. Diese Unterschiede werden in der Publikation nicht befriedigend diskutiert. Als evidenzgestützte Behandlungsoption kommt LCZ696 vorerst nur für eine sehr eingeschränkte Patientengruppe infrage.

Sicherheit genügend belegt?

Bezüglich des Nebenwirkungsprofils im Alltag bestehen Bedenken. Das Studienprotokoll sah eine aktive Run-in-Phase vor, in der fast ein Achtel der zunächst eingeschlossenen Patienten (12 %) wieder ausschied (1). Dies kann eine Selektion von Patienten mit besserer Verträglichkeit zur Folge gehabt haben.

Wichtige offene Fragen bestehen auch bezüglich der Langzeitsicherheit. Neprilysin ist nicht nur am Abbau der vasoaktiven Peptide beteiligt, sondern auch am Abbau von β -Amyloid. Von diesem wird bekanntlich vermutet, dass es sich – in seiner unlöslichen Form – an zentralen Neuronen ablagert und zur Pathogenese der Alzheimer-Demenz beiträgt. Neprilysin wurde sogar schon als mögliches Target für medikamentöse antidementielle Strategien diskutiert. Eine längerfristige Einnahme von Sacubitril könnte demnach möglicherweise die Entstehung von Demenzen begünstigen oder deren Entwicklung beschleunigen. Es könnte auch die altersbedingte Maculadegeneration aggravieren, wie von Neurologen und Ophthalmologen aus Pennsylvania und Florida ausführlich beschrieben wurde (3). In der PARADIGM-HF-Studie wurden keine entsprechenden Nebenwirkungen registriert, doch war die Studie mit medianen 27 Monaten für solche Beobachtungen bei Weitem zu kurz.

Fazit für die Praxis

In einem sehr selektierten Patientenkollektiv war LCZ696, eine gekoppelte Kombination aus Valsartan und Sacubitril, dem derzeitigen therapeutischen Standard zur RAAS-Beeinflussung (RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), Enalapril, in der Therapie der

Herzinsuffizienz statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Es bedarf allerdings noch umfangreicher weiterer Untersuchungen, bevor man von einem neuen therapeutischen Standard für die Herzinsuffizienz sprechen kann.

Literatur

- 1 McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
- 2 von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR et al.: Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 71-78.
- 3 Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST: Valsartan/sacubitril for heart failure: Reconciling disparities between preclinical and clinical investigations. *JAMA* 2016; 315: 25-26.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Therapie aktuell

MRSA – welche Maßnahmen sind nötig?

Zusammenfassung

Häufigkeit, Screening, Isolations- und Dekontaminationsmaßnahmen im Zusammenhang mit MRSA werden kritisch diskutiert. Das Vorgehen scheint gut standardisiert und wohlbegründet. Als neue Herausforderung wird der zukünftige Umgang mit gramnegativen multiresistenten Keimen angesehen.

Schrauder, A.
Wendt, C.

Abstract

Prevalence, screening, isolation and decontamination measures of methicillin-resistant staphylococcus aureus are critically appraised. The necessary actions seem to be standardised and well-founded. A new challenge will be the future management of gram-negative multi-resistant bacteria.

Einleitung

Geschätzte 20–30 % der Bevölkerung sind mit dem fakultativ-pathogenen Erreger *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) dauerhaft kolonisiert. Primäre Besiedlungsorte sind dabei der Nasenvorhof sowie der Rachen und ggf. weitere Haut- und Schleimhautbereiche (z. B. Leistenregion, Achseln und Perineum).

Im Gegensatz zu einer relativ häufigen Besiedlung der Bevölkerung mit Methicillin-sensiblen *S. aureus*-Isolaten (MSSA, ca. jeder Fünfte in der Bevölkerung, siehe oben), ist die Besiedlung mit Methicillin-resistenten *S. aureus*-Isolaten (MRSA) eher selten anzutreffen. Köck et al. konnten zeigen, dass der Anteil der Bevölkerung mit einem MRSA-Nachweis bei ca. 1 % liegt (1).

MRSA zeichnet sich im Vergleich zu MSSA durch eine Unempfindlichkeit (Resistenz) gegenüber allen Betalactamase-Antibiotika aus (Ausnahme: MRSA-wirksame Cephalosporine).

Die MRSA-Prävalenz zum Zeitpunkt der Aufnahme in ein Akutkrankenhaus liegt bei 0,8–2,18 %, wohingegen die Prävalenz zu einem definierten Zeitpunkt bei Aufenthalt in einem Akutkrankenhaus etwas höher zwischen 1,5 % bis 5,3 % ist (2). In Alten- und Pflegeheimen ist die MRSA-Prävalenz zum Teil noch deutlich höher (1,1–9,2 %) (3).

Der Anteil von MRSA an allen klinischen Isolaten ist nach einem Höhepunkt im Jahr 2010 (20,8 %) in Deutschland offensichtlich rückläufig und liegt inzwischen bei 12,7 % (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), Abfrage 21.04.2015).

Die aufgeführten Prävalenzen machen deutlich, wie unterschiedlich die Häufigkeit von Besiedlungen mit MRSA in verschiedenen Risikogruppen und Bereichen sein kann. Dabei ist sowohl beim Nachweis von MRSA als auch von MSSA immer zwischen einer asymptomatischen Kolonisation (Besiedlung) und einer mit Symptomen einhergehenden Infektion zu unterscheiden, da nur eine Infektion therapiert werden muss.

Maßnahmen im Krankenhaus

Screening von Risikopatienten

Um kolonisierte und/oder infizierte Patienten frühzeitig zu identifizieren und somit Übertragungen und ggf. weitere Infektionen zu verhindern, soll ein Screening von Risikopatienten gemäß Empfehlung der Kommission für Infektionsprävention und Krankenhaushygiene (KRINKO) in den Krankenhäusern implementiert sein (4).

Risikopatienten im Sinne der KRINKO-Empfehlung sind Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese, Patienten aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz, Dialysepatienten, Patienten mit stationärem Krankenhausaufenthalt (> drei Tage) in den zurückliegenden zwölf Monaten, Patienten, die regelmäßig (beruflich) direkten Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren haben, Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt zu MRSA-Trägern hatten (z. B. Unterbringung im gleichen Zimmer), Patienten mit chronischen Hautläsionen, Patienten mit chronischer Pflegebedürftigkeit und einer in den letzten sechs Monaten zurückliegenden Antibiotikatherapie oder einem liegenden Katheter (4).

Sowohl die präventive Isolierung bis zum Vorliegen des endgültigen Screening-Ergebnisses als auch die Unterbringung von MRSA-besiedelten oder -infizierten Patienten im Einzelzimmer können zu einer Senkung der MRSA-Akquisitionsraten bzw. der Inzidenz von MRSA-Infektionen führen (5).

Dekolonisierung von MRSA-Trägern

Die MRSA-Dekolonisierung eines Patienten hat das Ziel, zum einen eine nosokomiale Infektion des Patienten mit dem besiedelnden Isolat zu verhindern und zum anderen die Wahrscheinlichkeit von MRSA-Transmissionen auf andere Patienten und das medizinische Personal zu verringern.

Der Erfolg der Dekolonisierung hängt entscheidend von der gleichzeitigen und wirksamen Reduktion der Erreger auf dem Körper und in der Umgebung ab. Einige zugrundeliegende Erkrankungen wie chronische Wunden, chronische Sinusitis, Otitis externa oder ein chronisches Ekzem, kolonisierte Hautdefekte, Katheter, Tracheostomata sowie die Besiedlung anderer, für die Dekolonisierung schwer zugänglicher Körperbereiche (z. B. Gehörgänge, Augen und Augenlider, Darm, Vagina und Urethra) können den Erfolg einer Dekolonisierung verhindern.

Da Patienten mit einer MRSA-Besiedlung ein erhöhtes Risiko für eine MRSA-Infektion einhergehend mit einer erhöhten Mortalität haben, muss insbesondere vor operativen und invasiven Eingriffen oder während intensivmedizinischer Behandlungen geprüft werden, ob trotz Vorliegen von dekolonisierungshemmenden Faktoren eine Dekolonisierung durchzuführen ist (6). Der Effekt einer reduzierten Infektionshäufigkeit lässt sich in der Regel schon durch eine Reduktion der Besiedlungsdichte erreichen, auch wenn eine vollständige Eradikation nicht gelingt.

Eine Dekolonisierung beinhaltet in der Regel die Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe (zwei- bis dreimal täglich) sowie eines Rachenantiseptikums (einmal täglich) und eines Hautantiseptikums zur Durchführung von täglichen Waschungen von Haut und Haaren. Diese Maßnahmen sind täglich über fünf bis sieben Tage durchzuführen. Begleitend dazu

ist ein täglicher Austausch oder eine Desinfektion der unmittelbar am Körper getragenen oder verwendeten Gegenstände inklusive der Wäsche vorzunehmen. Eine erfolgreiche Dekolonisierung ist nach Abschluss der aufgeführten Maßnahmen an drei verschiedenen Tagen durch negative Kontrollabstriche zu dokumentieren. Weitere Kontrollabstriche nach drei, sechs und zwölf Monaten können die Sicherheit der Dokumentation eines dauerhaften Erfolges nach einer Eradikation erhöhen.

Eine antibiotische Therapie von kolonisierten Patienten im Rahmen einer Dekolonisation kann zur Risikominimierung vor Eingriffen eine Option darstellen, setzt aber eine individuelle Risikoabwägung voraus und ist daher immer eine ärztliche Einzelfallentscheidung (7).

Neue Präventionsstrategien

In Deutschland wird traditionell ein gezieltes Vorgehen der Maßnahmen mit selektivem Screening nur der Risikopatienten und Dekolonisierung der besiedelten Patienten empfohlen. In jüngster Zeit werden jedoch Ansätze berichtet, generell alle Patienten zu screenen oder ohne vorheriges Screening alle Patienten zu dekolonisieren. Diese Verfahren wurden sowohl in Hochrisikobereichen wie Intensivstationen als auch in Normalpflegebereichen untersucht.

In einer Übersicht führen Fätkenheuer et al. eine ganze Reihe von Studien an, die sich der Frage widmen, ob eine universelle Dekolonisation der Patienten effizient ist, wobei das Design der einzelnen Studien sich erheblich unterscheidet (8). Die aufgeführten Studien sind in der Mehrzahl auf den Intensivstationen verschiedener Krankenhäuser durchgeführt worden. Dabei war die MRSA-Prävalenz vor Ort sehr unterschiedlich: zwischen 5,1 % in einer der beiden europäischen Studien (9) bis zu über 20 % in einer Studie von Climo et al. aus Amerika (10). Während in einigen Studien Neukolonisationen und Übertragungen von MRSA mit untersucht wurden, wurden in anderen Studien nur Infektionen als Endpunkt untersucht (11;12). In der Mehrzahl der Studien findet die Auswertung auf dem Niveau der einzelnen Stationen statt (9-16) während Harbarth et al. die Daten auf Patientenniveau auswerten (9). Obgleich vier der neun Studien zu dem Schluss kommen, dass die universelle Dekolonisierung den höchsten Nutzen hat, bleiben einige Fragen hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die deutsche Situation offen.

Zu Beginn des Jahres erschien eine weitere Studie mit einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse der verschiedenen Konzepte (gezieltes oder ungezieltes Screening, gezielte oder ungezielte Dekolonisation) bezogen auf Intensivstationen (17). Diese Analyse zeigt den Unterschied auf zwischen einer Situation, in der die MRSA-Prävalenz niedriger als 5 % ist und einer MRSA-Prävalenz von mehr als 20 %. Herrschte eine niedrige Prävalenz vor, fand sich als beste Strategie die Surveillance mittels Screening und die gezielte Dekolonisation (Risikopatienten), während bei einer höheren Prävalenz (> 20 %) die allgemeine Dekolonisation (Chlorhexidin-Bad und Mupirocin-Anwendung) eindeutig kosteneffektiver war. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die Analyse nur auf Übertragungen und Infektionen von MRSA auf Intensivstationen bezieht.

In einer weiteren Analyse haben McKinnell et al. zusätzlich eine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt, in der sie die Effizienz eines universellen MRSA-Screenings aller Patienten

für ein Krankenhaus analysiert haben, und sind zu dem Schluss gekommen, dass ein generelles Screening für ein gesamtes Krankenhaus zu kostenintensiv ist (18).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Strategie, die eine Einrichtung zur Prävention von MRSA-Übertragungen und -Infektionen etablieren sollte, von der jeweiligen Prävalenz abhängig ist. In Deutschland ist die Prävalenz zurzeit rückläufig und liegt derzeit bei ca. 2 % der gescreenten Risikopatienten (Geschäftsstelle Qualitätssicherung im Krankenhaus (GeQiK): www.geqik.de), sodass insgesamt die von der KRINKO empfohlenen gezielten Maßnahmen auf Basis einer ärztlichen Risikoanalyse die effektivste Methode zu sein scheint.

Maßnahmen außerhalb des Krankenhauses

Besiedelte Personen, die nicht als Patient im Krankenhaus behandelt werden, sind in der Regel mit MRSA kolonisiert und nicht infiziert. Selbst in Pflegeheimen kommt es eher selten zu Übertragungen. Das Risiko einer Übertragung in Alten- und Pflegeheimen ist offensichtlich geringer, da die Anzahl der invasiven Eingriffe deutlich geringer ausfällt als im Krankenhaus. Allerdings muss bedacht werden, dass es sich bei alten und pflegebedürftigen Menschen um eine vulnerable Patientengruppe handelt, die aufgrund einer Vielzahl an chronischen Erkrankungen einhergehend mit regelmäßigen Krankenhausaufenthalten und dem Einsatz besonderer pflegerischer Maßnahmen ein erhöhtes Risiko für eine Besiedlung mit multiresistenten Erregern hat.

Zur Übertragung von MRSA im häuslichen Bereich liegen wenige Studien vor. Im Zusammenleben mit MRSA-positiven Personen kann es in Abhängigkeit von der Dauer und der Intensität der Körperkontakte zu Übertragungen kommen, die auch zu Kolonisationen führen können – diese stellen allerdings für gesunde Personen kein Problem dar.

Zur Prävention der Verbreitung von MRSA sollten in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen umfassende Konzepte zur Minimierung des Übertragungsrisikos vorliegen. Wichtige Voraussetzung dafür ist, dass die Bedingungen zur Einhaltung für die Basishygiene vor Ort gegeben sind. Zur Basishygiene gehören die regelmäßige und indikationsgerechte Händehygiene, der Einsatz von Schutzkleidung (z. B. Mund-Nasen-Schutz, Handschuhe und Plastikschürze bei Verbandswechsel), die fachgerechte Aufbereitung von Medizinprodukten (z. B. die Desinfektion von Ultraschallköpfen, Stethoskop etc.) und die Flächendesinfektion (z. B. Desinfektion von Flächen vor und nach Verbandswechsel). Zu einem umfassenden Konzept gehört zudem die Einbindung und regelmäßige Kommunikation mit allen an der Behandlung der besiedelten Personen Beteiligten.

Dekolonisierungsmaßnahmen können auch im ambulanten Bereich durchgeführt werden. Hierzu gibt es seit dem Jahr 2012 die Möglichkeit der Abrechnung. Derzeit besteht die Abrechnungsmöglichkeit für poststationäre Screenings und/oder Behandlungen. Eine prästationäre Durchführung von Screeningabstrichen bei Risikopatienten und ggf. eine Dekolonisierung wären jedoch wünschenswert.

Fazit für die Praxis

Die Häufigkeit der Nachweise von MRSA hat erfreulicherweise in Deutschland in den letzten Jahren spürbar abgenommen. Komponenten der Präventionsstrategien, die dazu beigetragen haben und weiterhin beitragen können, sind neben einer guten Basishygiene das gezielte Suchen nach MRSA-Trägern, gezielte Dekolonisierungsmaßnahmen und risikoadaptierte Isolierungsmaßnahmen.

Für Krankenhäuser sind diese Maßnahmen gut etabliert und werden regelmäßig umgesetzt. Derzeit ergeben

sich aus neueren Untersuchungen keine Hinweise, die eine Änderung dieses Vorgehens erforderlich machen würden.

Die Herausforderung der nächsten Jahre ist eine systematische Umsetzung der Maßnahmen im ambulanten Bereich, insbesondere auch vor dem Hintergrund der Zunahme der multiresistenten gramnegativen Bakterien, für deren Prävention einige der bewährten Maßnahmen der MRSA-Prävention eine Vorlage sein können.

Literatur

- Köck R, Mellmann A, Schaumburg F et al.: The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 761-767.
- Köck R, Winner K, Schaumburg F et al.: Admission prevalence and acquisition of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in German rehabilitation centres. *J Hosp Infect* 2014; 87: 115-118.
- Heudorf U, Gustav C, Mischler D, Schulze J: Nosokomiale Infektionen, systemischer Antibiotikaeinsatz und multiresistente Erreger bei Bewohnern von Altenpflegeheimen. Das Frankfurter HALT plus MRE-Projekt, 2012. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57: 414-422.
- Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57: 696-732.
- Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC et al.: Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-194.
- Robicsek A, Beaumont JL, Thomson RB Jr et al.: Topical therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: impact on infection risk. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 623-632.
- Loeb MB, Main C, Eady A, Walker-Dilks C: Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 4: CD003340.
- Fätkenheuer G, Hirschel B, Harbarth S: Screening and isolation to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: sense, nonsense, and evidence. *Lancet* 2015; 385: 1146-1149.
- Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J et al.: Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 2008; 299: 1149-1157.
- Climo MW, Yokoe DS, Warren DK et al.: Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 533-542.
- Jain R, Kralovic SM, Evans ME et al.: Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2011; 364: 1419-1430.
- Huang SS, Septimus E, Kleinman K et al.: Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 2255-2265.
- Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP et al.: Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med* 2011; 364: 1407-1418.
- Harris AD, Pineles L, Belton B et al.: Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1571-1580.
- Lee AS, Cooper BS, Malhotra-Kumar S et al.: Comparison of strategies to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates in surgical patients: a controlled multicentre intervention trial. *BMJ Open* 2013; 3: e003126.
- Derde LP, Cooper BS, Goossens H et al.: Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 31-39.
- Gidengil CA, Gay C, Huang SS et al.: Cost-effectiveness of strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 17-27.
- McKinnell JA, Bartsch SM, Lee BY et al.: Cost-benefit analysis from the hospital perspective of universal active screening followed by contact precautions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 2-13.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autorinnen verneint.

Dr. med. Annette Schrauder, Berlin
annette.schrauder@mvz-labor-berlin.de

Prof. Dr. med. Constanze Wendt, Heidelberg

Neue Thrombozytenaggregationshemmer – eine Übersicht über die aktuelle Evidenz

Zusammenfassung

Die zunehmende Vielfalt neuer Thrombozytenaggregationshemmer bereichert die Therapie, verunsichert viele Ärzte aber auch. Dieser Artikel soll die Studienevidenz zusammenfassen. Clopidogrel sollte nach beschichtetem Stent nur sechs Monate lang zusätzlich zu ASS eingesetzt werden. Auf den Einsatz von Prasugrel sollte verzichtet, Ticagrelor sollte dagegen nach akutem Koronarsyndrom für zwölf Monate verwendet werden. Eine Triple-Therapie sollte so kurz wie möglich, nur unter Verwendung von Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonisten und nicht mit anderen neuen Thrombozytenaggregationshemmern bzw. neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) durchgeführt werden.

Egidi, G.

Abstract

The increasing diversity of antiplatelet agents enriches the therapeutic arsenal but alienates some doctors. This article summarises the available evidence. After insertion of a drug eluting stent, clopidogrel should be used for only six months in combination with aspirin. Prasugrel should not be used. Ticagrelor should be prescribed for twelve months after acute coronary syndrome. As part of a triple therapy only clopidogrel and vitamin-K-antagonists should be utilised, but not other new antiplatelet agents and no novel oral anticoagulants (NOAC).

Die Verfügbarkeit neuer Thrombozytenaggregationshemmer stellt eine Bereicherung der Therapieoptionen dar. Zugleich sehen viele hausärztlich tätige Ärzte* fachspezialistische Empfehlungen zum Einsatz der neuen Substanzen kritisch im Hinblick auf mögliche Blutungskomplikationen sowie die generelle Nutzen-Schadens-Bilanz.

Was ist bereits gesichert zu Clopidogrel?

Bislang ist die Verordnung von Clopidogrel **als Monotherapie** zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung nur gestattet (1) bei:

- symptomatischer pAVK (diagnostisch eindeutig gesicherte typische Claudicatio mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe (2) und
- echter ASS-Unverträglichkeit (schwere Allergien, ASS-Asthma).

Keine Indikation für Clopidogrel als Monotherapie sind Zustand nach Insult oder stabile KHK (2), Insult unter ASS (2) (unter Clopidogrel gibt es genauso häufig Rezidiv-Insulte), sowie Übelkeit oder Ulcus unter ASS oder NSAR (hier ist eher die Kombination von ASS mit einem PPI indiziert) (3).

Indiziert dagegen ist die Kombination mit ASS (duale Plättchenhemmung) nach koronarem Stent unabhängig von der Indikation für diesen Stent (4) – bei Bare Metal Stents (BMS) für vier Wochen nach akutem koronarem Syndrom (5) und vermutlich für vier Wochen auch nach Stenting anderer Gefäße (Carotis, Femoralis). Letztere Empfehlung entspricht einem Analogieschluss – bislang liegt keine Zulassung vor.

Keine Indikation** für die Kombination von Clopidogrel mit ASS sind Zustand nach Insult (6), symptomatische pAVK, chronische stabile KHK (7) und der Einsatz bei Vorhofflimmern anstatt einer Antikoagulation (8) oder anstatt ASS-Monotherapie (9).

*Wenn die männliche Form verwendet wird, geschieht dies nur aus Gründen der Einfachheit. Gemeint sind immer Frauen und Männer.

**Siehe die entsprechenden Einschränkungen durch die Arzneimittel-Richtlinie (Anlage III Nr. 21a) bzgl. der Verordnungsfähigkeit der Kombination von Clopidogrel mit ASS.

Wie lange sollte Clopidogrel nach beschichtetem Stent zusätzlich zu ASS eingesetzt werden?

Zu dieser Frage liegen verschiedene Metaanalysen vor. Sie schlossen bis zu 14 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) über 69.644 Patienten ein (10) (sowohl Patienten nach akutem Koronarsyndrom (ACS) als auch mit perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) bei stabiler KHK). Alle Metaanalysen legen den Schluss nahe, dass länger als sechs Monate nach beschichtetem Stent (DES) zusätzlich zu ASS verabreichtes Clopidogrel keinen sicheren Vorteil hinsichtlich ischämischer Ereignisse bietet, der über dem erhöhten Risiko schwererer Blutungskomplikationen liegt. Eine Metaanalyse (11) legt sogar den Schluss nahe, dass eine drei Monate dauernde doppelte Plättchenhemmung (dual antiplatelet therapy, DAPT) ausreichen könnte. Die meisten Ereignisse entstammen allerdings einer einzigen Studie (12), in der nur mit Zotarolimus beschichtete Stents untersucht wurden und nur Patienten mit stabiler KHK, bei denen die Indikation zur PTCA ohnehin zu hinterfragen ist. In der DAPT-Studie (13) senkte eine längere DAPT zwar die Infarktrate, ging aber mit einer Erhöhung der Gesamtsterblichkeit einher.

⇒ **Darum sollte Clopidogrel nach DES wegen des Blutungsrisikos nicht länger als sechs Monate zusätzlich zu ASS eingesetzt werden.**

Auch die europäische kardiologische Gesellschaft ESC, deren Empfehlungen die meisten deutschen Kardiologen befolgen, rückt inzwischen von der Empfehlung ab, immer ein Jahr lang Clopidogrel zusätzlich zu ASS zu verwenden.

Welches ist der Stellenwert von Prasugrel nach ACS?

Zu dieser Frage liegen vier größere RCTs mit 21.865 Patienten vor. Die größte Studie ist die TRITON-TIMI-38-Studie (14). Hier erhielten 13.608 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter PTCA zusätzlich zu ASS entweder Prasugrel oder Clopidogrel. Nach 14,5 Monaten traten kardiovaskulärer Tod, Infarkt und Schlaganfall zwar um 2,2 % seltener auf, dieses positive Bild wurde aber getrübt durch häufigere Blutungsereignisse: bei nicht mit Bypass versorgten Patienten bei 2,4 % vs. 1,8 %, bei ACVB-Patienten (Aorto-Coronarer-Venen-Bypass) bei 13,4 % vs. 3,2 %. Die Gesamtsterblichkeit wurde zudem nicht beeinflusst. Die TRITON-TIMI-38-Studie wurde wiederholt kritisiert (15;16): Nur 24 % der Patienten erhielten Clopidogrel, das bis zum Wirkeintritt länger braucht, zeitgerecht und in ausreichender Dosierung vor der koronaren Intervention. Bei den Infarkten wurden periprozedurale Troponin-Erhöhungen im Zuge von Revaskularisierungsmaßnahmen mitgezählt, bei den Blutungskomplikationen dagegen nicht diejenigen, die nach einer Bypass-OP aufgetreten waren. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat die entsprechenden Studiendaten nachgefordert und in einem Bericht (17) verarbeitet. Das Ergebnis: Klinisch relevante Infarkte traten unter Prasugrel zwar seltener auf als unter Clopidogrel, bei Weitem aber nicht in solchem Ausmaß wie in TRITON-TIMI-38 dargestellt. Die Zunahme schwerwiegender Blutungen unter Prasugrel war dagegen deutlich häufiger als in der Publikation angegeben (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Blutungskomplikationen; Prasugel vs. Clopidogrel

	TRITON-TIMI-38		IQWiG-Nachanalyse	
	Prasugel	Clopidogrel	Prasugel	Clopidogrel
klinisch relevante Infarkte	6,3 %	8,9 %	1,4 %	2,6 %
schwerwiegende Blutungen	2,4 %	1,8 %	5,2 %	3,5 %

In der nächst größeren Studie TRILOGY-ACS (18) (7.243 Patienten) hatte Prasugel keinerlei Vorteil gegenüber Clopidogrel.

⇒ **Prasugel (Efient®) sollte nach akutem Koronarsyndrom nicht verwendet werden.**

Welches ist der Stellenwert von Ticagrelor nach ACS?

In der PLATO-Studie (19) erhielten 18.624 Patienten mit ACS zusätzlich zu ASS entweder Ticagrelor oder Clopidogrel. Nach zwölf Monaten traten kardiovaskulärer Tod, Infarkt oder Insult absolut bei 1,9 % weniger Patienten auf (9,8 vs. 11,7 %). Unter Ticagrelor starben 1,4 % weniger Patienten (4,5 vs. 5,9 %). Schlaganfälle ereigneten sich unter Ticagrelor nicht signifikant häufiger (1,5 vs. 1,3 %). Der Blick auf die Kurve mit kardiovaskulärem Tod, Infarkt oder Schlaganfall zeigt einen kontinuierlich zunehmenden Vorteil von Ticagrelor. Größere und intrazerebrale Blutungen waren nicht signifikant häufiger. Luftnot gab es unter Ticagrelor deutlich häufiger (13,8 vs. 7,8 %), sie war meist aber nach einigen Wochen reversibel und zwang nur selten zum Absetzen (0,9 vs. 0,1 %). Pausen im LZ-EKG > 3 sec. (5,8 vs. 3,3 %) und ein Anstieg von Kreatinin (11 vs. 9 %) oder Harnsäure (15,0 vs. 7,0%) traten unter Ticagrelor gehäuft auf. Die Verordnung von Ticagrelor nach ACS kann als Praxisbesonderheit angeführt werden.

⇒ **Alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollten zusätzlich zu ASS zwölf Monate lang Ticagrelor erhalten.**

Dauer einer Triple-Therapie

Wie lange sollte eine Triple-Therapie (ASS + Clopidogrel + Phenprocoumon (Marcumar®)) nach unbeschichtetem und wie lange nach beschichtetem Stent bei stabiler KHK und bei ACS durchgeführt werden?

Zu dieser Frage fanden sich nur Metaanalysen aus nicht randomisierten Studien (20–22). Im Vergleich mit einer dualen Plättchenhemmung allein senkte die zusätzliche Antikoagulation Insultrisiko und Gesamtsterblichkeit signifikant, allerdings um den Preis einer Verdopplung schwerer Blutungen. Die kleine randomisierte WOEST-Studie (23) verglich die Kombination von Clopidogrel plus Antikoagulation mit einer Triple-Therapie. Die Rate aller Blutungen und auch die Gesamtsterblichkeit lagen unter der Triple-Therapie gut doppelt so hoch. Schwere Blutungen und ischämische Ereignisse traten unter der Triple-Therapie sogar numerisch häufiger auf. Die Studie hatte zwar methodische Schwächen, ihre Ergebnisse wurden aber durch eine große populationsbasierte Kohortenstudie aus Dänemark (24) bekräftigt.

- ⇒ Eine Triple-Therapie sollte so kurz wie möglich und nur mit einer Ziel-INR von 2,0–2,5 durchgeführt werden.
- ⇒ Planbare Operationen sollten verschoben werden.
- ⇒ Neben ASS sollte nur Clopidogrel als Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt werden – zu den anderen fehlt die Studienevidenz genau wie für den Einsatz von neuen Antikoagulanzen.
- ⇒ Bei antikoagulierten Patienten und unbeschichteten Stents sollte nach vier Wochen Triple-Therapie nur noch antikoaguliert werden. Dies gilt für Patienten mit stabiler KHK als auch nach ACS.
- ⇒ Bei stabiler KHK und DES sollte je nach Stentbeschichtung drei bzw. sechs Monate mit Triple-Therapie, dann bis Ende des 12. Monats mit Clopidogrel und Phenprocoumon und dann nur noch antikoaguliert werden.
- ⇒ Bei DES nach ACS sollte sechs Monate mit Triple-Therapie, dann bis Ende des 12. Monats mit Clopidogrel und Phenprocoumon und dann nur noch antikoaguliert werden.

Fazit für die Praxis

Clopidogrel sollte nach beschichtetem Stent nur für sechs Monate gegeben werden. Auf Prasugrel sollte verzichtet, Ticagrelor dagegen für zwölf Monate nach akutem Koronarsyndrom verordnet werden. Eine Triple-Therapie sollte so kurz wie möglich und mit Ziel-INR 2,0–2,5 durchgeführt werden. Prasugrel, Ticagrelor

oder NOAK sollten nicht Teil einer Triple-Therapie sein. Je nach Indikation zur Plättchenhemmung und nach Stent-Beschichtung sollten nach einer minimalen Zeit einer Triple-Therapie nur noch Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonisten verwendet werden.

Literatur

- 1 Gemeinsamer Bundesausschuss: Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse (früher u. a. Anlage 10). Stand: 26. Februar 2016: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/16/>. Zuletzt geprüft: 8. März 2016.
- 2 CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- 3 Chan FK, Ching JY, Hung LC et al.: Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-244.
- 4 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al.: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
- 5 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al.: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- 6 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al.: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337.
- 7 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
- 8 Connolly S, Pogue J, Hart R et al.: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
- 9 Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al.: Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2078.
- 10 Elmariah S, Mauri L, Doros G et al.: Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 385: 792-798.
- 11 Bulluck H, Kwok CS, Ryding AD, Loke YK: Safety of short-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents: An updated meta-analysis with direct and adjusted indirect comparison of randomized control trials. *Int J Cardiol* 2015; 181: 331-339.

(Zitate 12–24 siehe folgende Seiten.)

Interessenkonflikte

Der Autor haftet wie alle Kassenärzte mit seinem Honorar für die Kosten der von ihm verordneten Medikamente. Darüber hinaus gibt er keine Interessenkonflikte an.

Dr. med. Günther Egidi, Bremen
familie-egidi@nord-com.net

- 12 Feres F, Costa RA, Abizaid A et al.: Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 2510-2522.
- 13 Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al.: Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155-2166.
- 14 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
- 15 LangHeinrich W: Thrombozytenaggregationshemmung bei Zustand nach Stentimplantation: Teures Prasugrel besser als preisgünstiges Clopidogrel? *KVH aktuell* 2011; 16 (2): 25-26.
- 16 Akutes Koronarsyndrom: Prasugrel (Effient®) statt Clopidogrel (Plavix®) u. a.)? (Nachdruck aus *arznei-telegramm* 2009; 40: 34-36). *KVH aktuell* 2010; 15 (2): 6-11.
- 17 Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG): Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom: https://www.iqwig.de/download/A09-02_Kurzfassung_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf. Kurzfassung des Abschlussberichts A09-02, Version 1.0 vom 11. Juli 2011. Zuletzt geprüft: 27. Januar 2016.
- 18 Wiviott SD, White HD, Ohman EM et al.: Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet* 2013; 382: 605-613.
- 19 Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
- 20 Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ et al.: Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. *Int J Cardiol* 2011; 148: 96-101.
- 21 Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH et al.: "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest* 2011; 139: 260-270.
- 22 Andrade JG, Deyell MW, Khoo C et al.: Risk of bleeding on triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention/stenting: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2013; 29: 204-212.
- 23 Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al.: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-1115.
- 24 Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB et al.: Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 981-989.

Epidemiologie und Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) in Deutschland

Zusammenfassung

Multiresistente, gramnegative Erreger (MRGN) gewinnen unter den ca. 400.000 bis 600.000 nosokomialen Infektionen, die jedes Jahr in Deutschland auftreten, zunehmend an Bedeutung. Ein besonderes Problem stellen dabei Carbapenemase-bildende *Enterobacteriaceae* dar, insbesondere *Klebsiella pneumoniae*. Entsprechende Stämme mit Produktion der wichtigsten bislang bekannten Carbapenemasen OXA-48, KPC, VIM, IMP und NDM-1 sind in Deutschland noch selten, machen im südeuropäischen (Reise-)Ausland (insbesondere Griechenland und Italien) in Hochrisikobereichen wie der Intensivmedizin jedoch bereits bis zu 70 % der klinischen *Klebsiella*-Isolate aus. Die genannten Resistenzmechanismen implizieren Kreuzresistenzen gegenüber einer Vielzahl anderer Antibiotika. Schwere Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) werden daher in der Regel mit Kombinationen sogenannter „Reserveantibiotika“ therapiert. Die vorgestellten Behandlungsprotokolle basieren fast ausschließlich auf retrospektiven und nicht randomisierten Studien. Auch die wenigen absehbaren Antibiotika-Neuentwicklungen bieten in dieser klinischen Situation nur einen eingeschränkten Fortschritt.

Lübbert, C.

Abstract

Multiresistant, gram-negative bacteria rapidly gain importance among the approximately 400,000 to 600,000 nosocomial infections that occur annually in Germany. A particular problem is posed by carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*, especially *Klebsiella pneumoniae*. Carbapenemases (mainly OXA-48, KPC, VIM, IMP, and NDM-1) producing strains are still rare in Germany, but are detectable in the countries of Southern Europe (particularly Greece and Italy) in high risk areas such as intensive care in up to 70 % of clinical *Klebsiella* isolates. The mechanisms of carbapenem-resistance implicate cross-resistance to a variety of other antibiotics. Severe infections with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) are usually treated with combinations of “reserve antibiotics”. The presented treatment protocols are almost exclusively based on retrospective, non-randomized studies. Furthermore, the few new developments of antibiotics offer only limited advancement in this clinical situation.

Einführung

Laut Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) (www.nrz-hygiene.de) sowie zweier umfassender nationaler Prävalenzstudien aus den Jahren 1994 und 2011 ereignen sich in Deutschland jährlich mindestens 400.000 bis 600.000 nosokomiale Infektionen mit mindestens 10.000 bis 15.000 Todesfällen (Letalität 2,6 %; auf Intensivstationen bis zu 10 %) (1). Eine kontinuierliche Zunahme ist hier vor allem bei den multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN), insbesondere bei Bakterien aus der Familie der *Enterobacteriaceae*, zu verzeichnen. Diese werden in Deutschland seit 2012 nach ihrem Resistenzphänotyp als 3MRGN oder 4MRGN klassifiziert (2).

Aktuelle Epidemiologie

Enterobacteriaceae verursachen etwa 30 % aller Krankenhausinfektionen in Europa und in den USA (3). Mit dem Aufkommen von Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-

produzierenden Enterobakterien hat die Anwendung von Carbapenemen in den letzten Jahren dramatisch zugenommen (4). Daraus resultierend hat sich weltweit eine Zunahme von Carbapenem-Resistenzen ergeben, insbesondere bei *Klebsiella pneumoniae*. Obwohl diese Entwicklung lange Zeit weitgehend auf Krankenhäuser an der Ost- bzw. Nordostküste der USA beschränkt blieb (New York seit 2001), wurden Carbapenem-resistente *K. pneumoniae* mittlerweile in allen US-Bundesstaaten mit Ausnahme von Maine, Idaho und Alaska nachgewiesen (3). Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) haben sich darüber hinaus endemisch in Teilen von Südamerika, Südeuropa (insbesondere Griechenland und Italien), Afrika (besonders Ägypten), dem Nahen Osten (vor allem Israel) und in Asien (vor allem Indien und Ostchina) etabliert, wodurch in der Folge immer wieder größere Ausbrüche vorkamen mit einem entsprechend relevanten internationalen Bedrohungsszenario (5) (Abbildung 1). Beispielsweise ist der Anteil der Carbapenemasebildenden *Klebsiella*-Isolate in US-Krankenhäusern von < 1 % im Jahr 2001 auf 12 % im Jahr 2010 angestiegen (3). In Griechenland stieg die gleiche Zahl von < 1 % im Jahr 2001 auf rund 70 % im Jahr 2012 an, und in Italien von < 2 % im Jahr 2008 auf rund 35 % im Jahr 2013 (6). Die aktuelle Entwicklung in Deutschland ist graphisch in Abbildung 2 dargestellt. Die Prävalenz von Carbapenem-resistenten *Klebsiella*-Isolaten liegt hier noch unter 1 % (7).

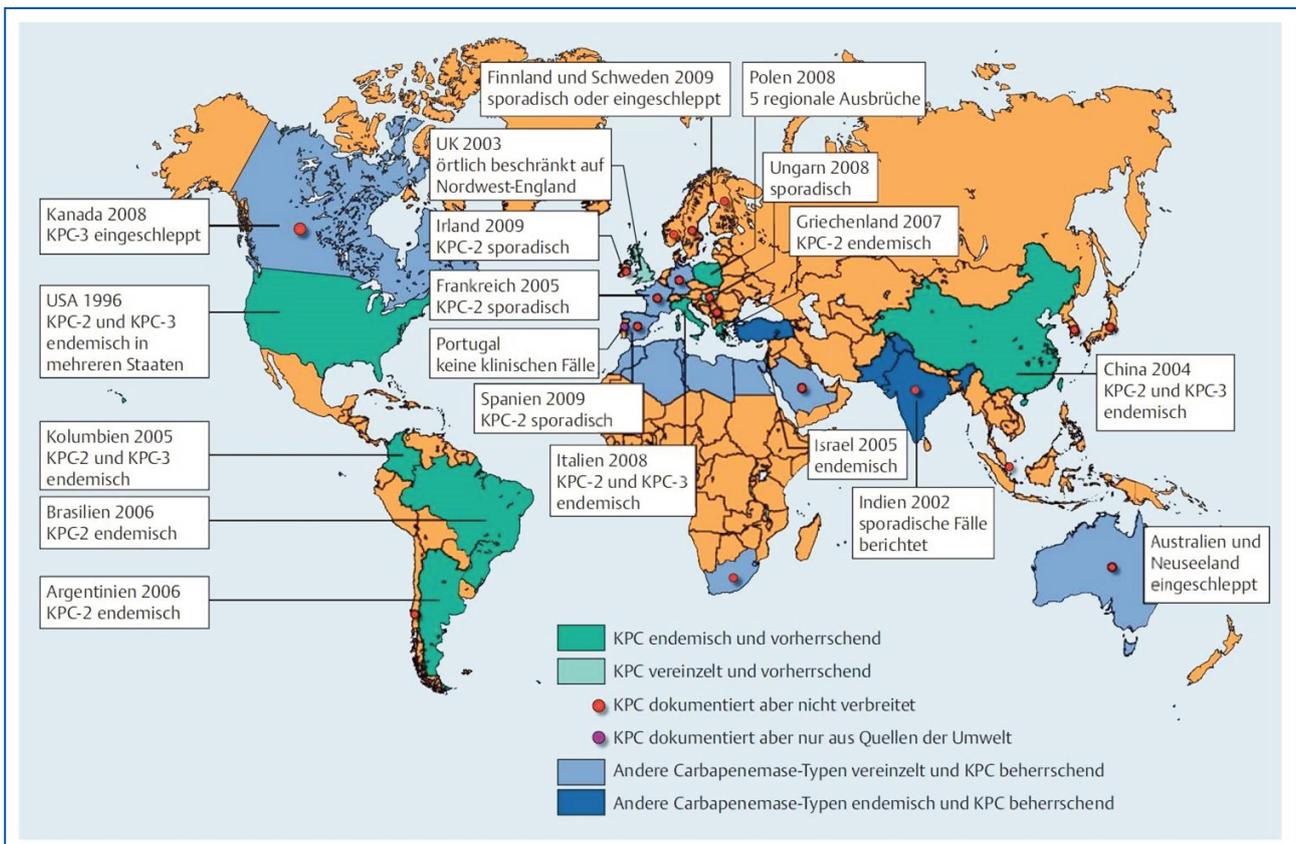


Abbildung 1: Übersicht sogenannter *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase(KPC)-Endemiegebiete, modifiziert nach (40)

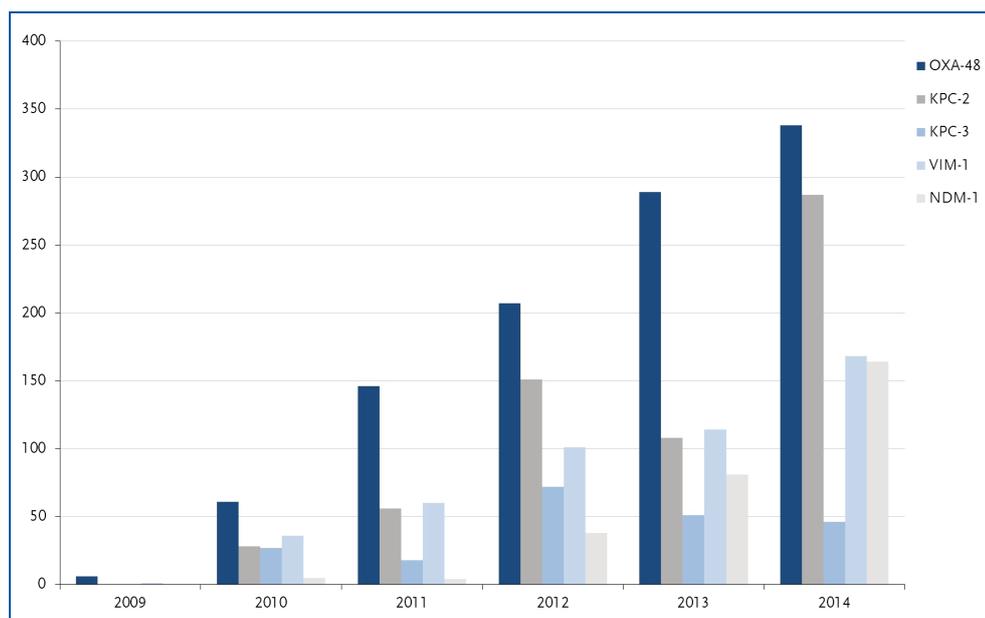


Abbildung 2: Nachweise Carbapenemase-bildender Enterobakterien in Deutschland im Verlauf (Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger 2009 bis 2014), modifiziert nach (41)

Wichtige Mechanismen der Carbapenem-Resistenz

Eine Carbapenem-Resistenz entsteht bei *Enterobacteriaceae* entweder durch Produktion Carbapenem-hydrolysierender Enzyme (Carbapenemasen) oder sehr viel seltener durch den Verlust äußerer Membranporine in Kombination mit einer Überproduktion von AmpC-Betalaktamasen oder ESBL-Produktion (3;8). Alle Betalaktamasen (und somit auch Carbapenemasen) werden häufig nach ihrer Aminosäurehomologie im Ambler-Klassifikationssystem eingeteilt (9) (Tabelle 1). Betalaktamasen der Ambler-Klassen A, C und D haben Serin-Aminosäuren an ihren aktiven Stellen, während Klasse-B-Betalaktamasen ein Zink-Ion benötigen und daher als Metallo-Betalaktamasen (MBLs) bezeichnet werden (3;8;10).

Tabelle 1: Häufigkeit der wichtigsten Mechanismen von Carbapenem-Resistenz in Abhängigkeit von der Spezies bei gramnegativen Bakterien (semiquantitativ), modifiziert nach (8)

Ambler-Klassifikation	Resistenzmechanismus	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
Klasse A	KPC	++	+	+	(+)
	ESBLs (CTX-M, TEM, SHV) in Kombination mit Porinverlust	+++	+++	+	+
Klasse B (Metallo-Betalaktamasen, MBLs)	NDM	+	+	+	(+)
	VIM	+	+	+	(+)
	IMP	(+)	(+)		
Klasse C	AmpC (FOX, DHA, CMY, MOX, LAT) in Kombination mit Porinverlust	+	+	+++	+++
Klasse D (Oxacillinasen)	OXA-48	+++	++	+	(+)

+++ häufigster bzw. ++ = zweithäufigster Mechanismus; + = selten, aber regelmäßig nachweisbar; (+) = Einzelfälle

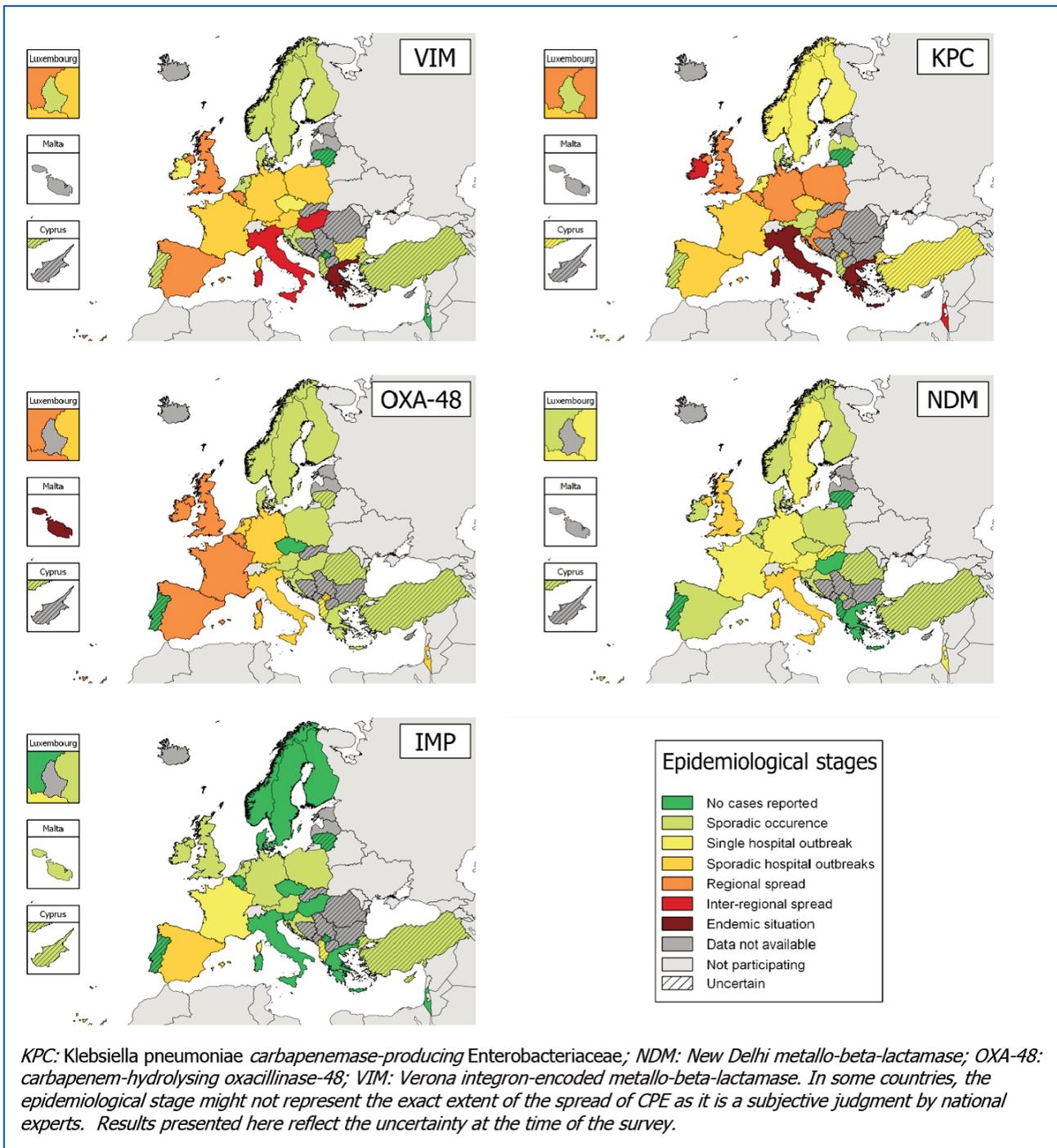


Abbildung 3: Prävalenz von Carbapenemasen in 38 europäischen Ländern nach Surveillance-Daten des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) aus dem Jahr 2013 (42)

Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) ist eine Klasse-A-Betalaktamase und stellt den derzeit dominierenden Resistenzmechanismus bei CRE in den USA, Südamerika, Südeuropa, Israel und China dar (3;8;10). Die verschiedenen KPC-Varianten hydrolysieren alle von der FDA und EMA zugelassenen Betalaktame und sind gegenüber den derzeit verfügbaren Betalaktamase-Inhibitoren einschließlich Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam stabil (8). KPC-produzierende Bakterien weisen darüber hinaus in der Regel

weitere Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen wie Fluorchinolonen und Aminoglykosiden auf, sodass nur wenige Behandlungsmöglichkeiten verbleiben (7;8;10). Das *bla_{KPC}*-Gen wird plasmidisch kodiert und kann leicht innerhalb derselben Bakterienspezies, aber auch zwischen verschiedenen Spezies und Gattungen der Familie *Enterobacteriaceae* übertragen werden. Obwohl KPCs primär bei *K. pneumoniae* vorkommen, werden entsprechende Nachweise zunehmend auch bei *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* und *Escherichia coli* geführt (3;7;8;10).

MBLs hydrolysieren ebenfalls alle bekannten Betalaktamantibiotika bei Stabilität gegenüber derzeit verfügbaren Betalaktamase-Inhibitoren (3;8). Im Gegensatz zu KPCs können MBLs jedoch keine Monobaktame wie z. B. Aztreonam hydrolytisch aufspalten (8), sodass deren Wirksamkeit erhalten bleibt. Bis vor einigen Jahren waren Verona-Integron-Encoded-MBL (VIM) und selten Imipenemase (IMP) die bei Enterobakterien dominierenden MBL-Typen. Im Jahr 2009 jedoch wurde die ebenfalls plasmidisch kodierte New-Delhi-MBL (NDM) erstmals in Indien nachgewiesen und avancierte dank ihrer raschen Verbreitung innerhalb weniger Jahre zur häufigsten MBL in Indien, Pakistan und Großbritannien (5;8;11). Wie KPCs wird die NDM primär bei *Klebsiella* spp., aber auch bei verschiedenen anderen Spezies und Gattungen der Familie *Enterobacteriaceae* nachgewiesen (8;11).

Oxacillinasen (OXA) sind Klasse-D-Betalaktamasen, die nach ihrer Fähigkeit zur hydrolytischen Spaltung von Oxacillin benannt wurden. Innerhalb dieser Familie zeigen Enzyme vom OXA-48-Typ ausgeprägte Carbapenemase-Aktivität. Der Verbreitungsschwerpunkt von OXA-48-bildenden Bakterien liegt bislang in Südosteuropa, den Ländern Nordafrikas und in Indien (3;7;8;10).

Mikrobiologischer Nachweis von Carbapenemasen

Carbapenemasen lassen sich durch den Einsatz verschiedener Verfahren detektieren. Der molekulargenetische Nachweis des Resistenzmechanismus mittels PCR bei Anzucht eines Carbapenem-resistenten Isolates spielt im klinischen Alltag derzeit die größte Rolle. Bei Fehlen einer Carbapenemase ist die Bestimmung des Resistenzmechanismus meist sehr viel aufwändiger und epidemiologisch weniger bedeutsam (8). Eine Empfindlichkeitstestung auf Basis der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ist therapierelevant. Der direkte Einsatz von PCR-Techniken aus Originalmaterial vermag die „turn-around-time“ (TAT) erheblich zu verkürzen (< 24 Stunden) im Vergleich zur herkömmlichen kulturellen Anzucht (10), jedoch lassen sich hierbei nur bereits bekannte – und somit „testbare“ – Carbapenemasen erfassen.

Derzeit verfügbare antibiotische Therapieoptionen

Die verfügbaren Daten zur Behandlung von Infektionen durch CRE stammen meist aus retrospektiven oder nicht randomisierten Studien. Dementsprechend ist die Evidenz für bestimmte Empfehlungen begrenzt. Bei klinisch schwer verlaufenden CRE-Infektionen wird in der klinischen Praxis überwiegend mit einer Kombination aus unterschiedlichen Antibiotika therapiert (8). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von 20 Studien zu Kombinationstherapien (u. a. von Tigecyclin mit Aminoglykosiden, Tigecyclin mit Colistin

sowie Carbapenemen mit Colistin) bei über 700 Patienten (überwiegend Infektionen durch *Klebsiella* spp.) weist auf die Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie hin (12). In einer zweiten Metaanalyse, die überwiegend Kombinationstherapien von Colistin mit Carbapenemen, Tigecyclin, Aminoglykosiden oder auch dem Betalaktamase-Inhibitor Sulbactam untersuchte, ließ sich eine Überlegenheit der untersuchten Kombinationen gegenüber einer Monotherapie nicht zeigen (13).

Die derzeit verfügbaren Antibiotika mit hinreichender Aktivität gegen CRE sind Polymyxine (Colistin und Polymyxin B), Tigecyclin, Fosfomycin, Gentamicin und Amikacin (Tabelle 2). Jede dieser Substanzen weist erhebliche Einschränkungen und relevante Nebenwirkungen auf (3;7;8). Polymyxine sind mit Nephrotoxizitätsraten von 43 % bis 60 % behaftet und weisen zusätzlich eine klinisch relevante Neurotoxizität auf (14;15). Ihre optimale Dosierung ist weitgehend unklar, da pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften erst vor Kurzem besser charakterisiert wurden (16;17). Herkömmliche Techniken für die mikrobiologische Empfindlichkeitsprüfung wie Agardiffusionstest und Epsilon-Test (E-Test) sind für die Testung von Polymyxinen nicht unproblematisch, da es sich hierbei um relativ große Moleküle handelt, die schlecht in den verwandten Agar diffundieren und auf Glas- bzw. Kunststoffoberflächen binden, wodurch die In-vitro-Konzentrationen niedriger ausfallen als tatsächlich erwartet (18). Darüber hinaus gibt es bei vielen KPC-produzierenden Erregern Subpopulationen, die resistent gegen Colistin sind (sogenannte Heteroresistenz) (19). Aus klinischer Sicht weisen Polymyxine daher oftmals Wirkdefizite auf, insbesondere bei Unterdosierung (20). Mehrere Beobachtungsstudien lassen den Schluss zu, dass die Behandlung von Infektionen mit einer Polymyxin-Monotherapie ungünstigere klinische Ergebnisse liefert als die mit Betalaktamantibiotika, auch nach Adjustierung für sogenannte „confounders“ (3;7;8;20).

Für Tigecyclin gelten hinsichtlich der Behandlung von invasiven CRE-Infektionen noch gravierendere Vorbehalte. Tigecyclin ist nicht bakterizid (21), sodass seine Wirksamkeit gerade bei abwehrgeschwächten Patienten als eingeschränkt betrachtet werden muss, und es besitzt keine Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* (8). Die Anwendung von Tigecyclin geht mit niedrigen Plasmaspiegeln und geringen Harnwegskonzentrationen einher, woraus unzureichende Behandlungserfolge bei bakteriämischen Infektionen und Harnwegsinfektionen resultieren (21). Die Zulassung von Tigecyclin durch die FDA und die europäische Arzneimittelbehörde EMA umfasst die Therapie von komplizierten Infektionen der Haut-/Weichgewebe, intraabdominellen Infektionen sowie ambulant erworbenen Pneumonien. Selbst bei Anwendung für diese Indikationen zeigen sich innerhalb von randomisierten Studien eine erhöhte Mortalität und geringere Heilungsraten im Vergleich zu anderen Antibiotika, insbesondere bei der Behandlung bakteriämischer Infektionen (3;22). Unter Berücksichtigung von Pharmakodynamik/Pharmakokinetik-Aspekten und verfügbaren klinischen Daten wird daher eine Erhöhung der üblichen Tagesdosis auf z. B. die doppelte Dosis diskutiert (8). Bislang ist eine Ladungsdosis von 100 mg i.v. am Tag 0 und eine Erhaltungsdosis von zweimal 50 mg i.v. an den nachfolgenden Tagen üblich. In einer dreiarmligen Studie ist mittlerweile die Hochdosistherapie in zwei unterschiedlichen Dosierungen (150 mg Ladungsdosis, gefolgt von 2 x 75 mg tgl. i.v. sowie einer Ladungsdosis von 200 mg, gefolgt von 2 x 100 mg tgl. i.v.) gegenüber Imipenem/Cilastatin bei no-

sokomialer Pneumonie verglichen worden (23). Dabei wurde die höchste klinische Heilungsrate von 85 % gegenüber 75 % bei Imipenem/Cilastatin mit einer täglichen Dosierung von 2 x 100 mg erreicht (8). Der Erreger konnte jedoch nur in wenigen Fällen gesichert werden, sodass aus dieser Phase-2-Studie keine konkreten Schlüsse abgeleitet werden können, die eine allgemeine Hochdosistherapie rechtfertigen (8).

Fosfomycin liegt in einer oralen und einer intravenösen Darreichungsform vor. Das orale Fosfomycin-Trometamol spielt nur in der Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen eine Rolle und wird für diese Indikation als Einmalgabe (3 g p.o.) empfohlen (8;24). Eine orale Therapie bei schwer verlaufenden Infektionen durch als empfindlich getestete Erreger ist nicht sinnvoll. Die intravenöse Formulierung von Fosfomycin wird wegen der guten Gewebegängigkeit häufig als synergistischer Kombinationspartner eingesetzt. Eine Monotherapie mit Fosfomycin i.v. hingegen kann zu einer raschen Resistenzentwicklung führen (8). Bei einer Infektion durch CRE wählt man eine eher hohe Dosis von 3 x 5–8 g i.v. Auch bei Fosfomycin wird analog zur Applikation von Colistin der Einsatz einer Ladungsdosis von z. B. 12 g i.v. diskutiert. Wegen des hohen Natriumgehalts von 14,5 mmol Na⁺ in 1 g Fosfomycin kann die Substanz jedoch nicht bei jedem intensivmedizinischen Patienten zum Einsatz kommen. Studien über eine Kombination von Fosfomycin mit Colistin bei fremdkörperassoziierten Infektionen oder von Fosfomycin mit einem Aminoglykosid bei *P. aeruginosa*-Infektionen lieferten Hinweise für eine indifferente bis additive Wirkung gegenüber einer Monotherapie (8).

Die Aktivität von Aminoglykosiden gegen CRE ist variabel. Isolate aus Israel und Italien weisen höhere Gentamicin-Empfindlichkeitsraten (> 90 %) auf (3;25) als Isolate aus den USA und Griechenland (13 % bis 61 %) (3;10;26). CRE sind in aller Regel besser mit Gentamicin behandelbar als mit Amikacin und werden fast immer resistent gegen Tobramycin getestet (3;7). NDM-produzierenden CRE sind in der Regel resistent gegen alle verfügbaren Aminoglykoside (11). Auch im Falle einer guten In-vitro-Aktivität gelten Aminoglykoside als suboptimale Therapieoptionen wegen ihrer hohen Nephrotoxizitätsrate und der otovestibulären Toxizität mit irreversibler Innenohrschwerhörigkeit (27). Zudem weisen sie eine schlechte Penetration ins Lungengewebe (8) und eine vergleichsweise geringe Wirksamkeit bei der Anwendung als Monotherapie für gramnegative Bakteriämien auf (8).

Zusätzlich zu den bereits genannten klinischen Einschränkungen müssen leider auch für Polymyxine, Tigecyclin, Fosfomycin und Aminoglykoside ansteigende Resistenzraten bei der Behandlung von CRE-Infektionen berücksichtigt werden (3;8). Daher erscheint die Verwendung von Kombinationstherapien sinnvoll und notwendig (3;7;8). In-vitro-Synergien gegen CRE sind insbesondere für Polymyxine und Carbapeneme dokumentiert (28;29), trotz Vorliegen einer Resistenz gegen Carbapeneme. In einer klinischen Beobachtungsstudie aus Italien bei 125 Patienten mit Bakteriämien durch KPC-produzierenden *K. pneumoniae* war die 30-Tage-Mortalitätsrate bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, deutlich niedriger als bei der Anwendung von Monotherapien (34 % vs. 54 %) (25). Andere Studien haben diese Ergebnisse bestätigt, wobei am häufigsten ein Benefit für Polymyxin-Carbapenem-Kombinationstherapien gezeigt werden konnte (8;28). Der Einsatz von Carbapenemen bei Infektionen durch CRE mag zunächst ungewöhnlich wirken, aber nicht in allen Fällen liegen tatsächlich gleichmäßig hohe MHK-Werte für die einzelnen Carbapeneme

Tabelle 2: Zugelassene und in klinischer Prüfung befindliche Antibiotika mit Wirksamkeit gegen Carbapenem-resistente Enterobakterien, modifiziert nach (3;7)

Antibiotikum	Wirkmechanismus	Empfohlene Dosierung	Dosisanpassung an die Nierenfunktion	Klinische Einschränkungen
In Europa zugelassene Substanzen				
Colistin (i.v.)	Bindet an Lipopolysaccharide und Phospholipide in der äußeren Membran von Bakterien, sodass eine Membranpenetration intrazellulärer Komponenten erfolgt, wird als Prodrug Colistimethat-Natrium verabreicht.	<ul style="list-style-type: none"> Colistimethat-Natrium 6–12 Mio. IE alle 24 h (aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen), Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE 1 Mio IE Colistimethat-Natrium entspricht ca. 33 mg Colistin-Base eine Ladungsdosis von 9–12 Mio. IE Colistimethat-Natrium ist notwendig, um rasch therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen 	erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> Nephrotoxizität und Neurotoxizität klinische Wirkungseinschränkung bei Anwendung als Monotherapie optimale Dosierung und mikrobiologische Resistenztestung noch nicht abschließend geklärt Heteroresistenz ist verbreitet nur niedrige Konzentration im Respirationstrakt, daher (zusätzliche) inhalative Therapie sinnvoll
Polymyxin B (i.v.)	Ähnlich wie Colistin, allerdings wird die Substanz bereits in der aktiven Form appliziert.	1,5–2,5 mg/kg KG (entspricht 15.000–25.000 IE) alle 24 h	nicht erforderlich	Wie Colistin, erreicht jedoch nur geringe Konzentrationen in den ableitenden Harnwegen.
Tigecyclin (i.v.)	Bindet an die 30S-Untereinheit von Ribosomen, dadurch Blockade der Bindung von tRNA.	100 mg Ladungsdosis, gefolgt von 50 mg alle 12 h	nicht erforderlich (biliäre Exkretion)	<ul style="list-style-type: none"> nur geringe Konzentration in Blut und Urin nicht bakterizid Übersterblichkeit in klinischen Studien bei Anwendung der zugelassenen Dosierung von 50 mg alle 12 h
Fosfomycin (i.v.)	Inhibiert die Peptidoglykan-Biosynthese (und damit den Aufbau der Zellwand).	<ul style="list-style-type: none"> orale Formulierung: 3 g (als Einmaldosis p.o.) i.v.-Formulierung: 2–8 g alle 6–8 h (übliche Tagesdosis max. 24 g) 	nicht erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> i.v.-Formulierung in den USA nicht erhältlich optimale Dosierung bei CRE-Infektionen unklar geringe Resistenzbarriere, daher außerhalb der Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen kein Einsatz als Monotherapie
Gentamicin (i.v.)	Bindet an 16S-rRNA als Teil der 30S-Untereinheit bakterieller Ribosomen, dadurch Blockade der mRNA-Translokation. Bindet ebenfalls an die äußere Membran, sodass eine Membranpenetration intrazellulärer Komponenten erfolgt.	<ul style="list-style-type: none"> empfohlen: 5–7 mg/kg KG alle 24 h konventionell: 2–3 mg/kg KG Ladungsdosis, gefolgt von 1,5–2 mg/kg KG alle 8 h 	erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> Nephrotoxizität und otovestibuläre Toxizität suboptimale klinische Wirksamkeit bei bakteriämischen Infektionen in der Anwendung als Monotherapie geringe Konzentration im Respirationstrakt und verminderte Aktivität bei saurem pH-Wert variable Aktivität gegen CRE (ca. 40 % der KPC-bildenden Bakterien in den USA und fast alle NDM-Bildner sind resistent)
Amikacin (i.v.)	Bindet an 16S-rRNA als Teil der 30S-Untereinheit bakterieller Ribosomen, dadurch Blockade der mRNA-Translokation. Bindet ebenfalls an die äußere Membran, sodass eine Membranpenetration intrazellulärer Komponenten erfolgt.	<ul style="list-style-type: none"> empfohlen: 15 mg/kg KG alle 24 h konventionell: 7,5 mg/kg KG alle 12 h 	erforderlich	Wie Gentamicin, aber: <ul style="list-style-type: none"> geringere Nephrotoxizität und Ototoxizität geringere antibakterielle Aktivität gegen CRE

Antibiotikum	Wirkmechanismus	Empfohlene Dosierung	Dosisanpassung an die Nierenfunktion	Klinische Einschränkungen
In klinischer Prüfung befindliche Substanzen				
Avibactam (i.v.)	Betalaktamase-Inhibitor mit Aktivität gegen Carba-penemase der Ambler-Klasse A (z. B. KPC).	Zulassung durch die FDA bislang nur in fixer Kombination mit Ceftazidim (Avycas®) in einer Dosierung von 2 g / 0,5 g alle 8 h.	erforderlich	Besitzt keine Aktivität gegen Metallo-Betalaktamase (z. B. VIM, NDM).
Relebactam (i.v.)	Betalaktamase-Inhibitor mit Aktivität gegen Carba-penemase der Ambler-Klassen A (z. B. KPC) und C (AmpC).	Wird derzeit in fixer Kombination mit Imipenem/ Cilastatin in Phase-3-Studien für die Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen bzw. komplizierten Infektionen der ableitenden Harnwege untersucht.	erforderlich	Besitzt keine Aktivität gegen Metallo-Betalaktamase (z. B. VIM, NDM).
Plazomicin (i.v.)	Gleicher Wirkmechanismus wie andere Aminoglykoside, jedoch ohne Einschränkung der Aktivität durch Aminoglykosid-modifizierende Enzyme.	Wird derzeit in einer Dosierung von 15 mg/kg KG alle 24 h in Phase-3-Studien untersucht.	erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> weniger nephrotoxisch und ototoxisch als andere Aminoglykoside nicht aktiv gegen Isolate, die durch ribosomale Methyltransferasen resistent gegen Aminoglykoside sind (z. B. die meisten NDM-produzierenden Bakterien)

Abkürzungen:

CRE = Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae*; h = Stunde; IE = international Einheiten; i.v. = intravenös; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KPC = *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase; mRNA = Messenger-RNA; NDM = New Delhi Metallo-Betalaktamase; rRNA = ribosomale RNA; tRNA = Transfer-RNA; VIM = Verona-Integron-Encoded Metallo-Betalaktamase

(Imipenem, Meropenem, Doripenem und Ertapenem) vor (8). Nutzen sollte man eine Dosissteigerung sowie eine verlängerte Infusionsdauer als Option der Wirkverstärkung. Dabei müssen die therapeutische Breite, die physikalisch-chemische Stabilität der Infusionslösung, die erreichbaren Plasma- und Gewebespiegel und die gemessene MHK des Erregers berücksichtigt werden (8). Nach Modellrechnungen kann man auch bei gesteigerter renaler Clearance (150 ml/min) z. B. mit einer Tagesdosis von 4 g Meropenem verteilt auf vier Einzeldosen mit verlängerter Infusionsdauer (zwei bis vier Stunden) eine Plasmakonzentration erreichen, die für Erreger mit einer MHK von 4–8 mg/l (niedriggradige Resistenz) ausreichend sein kann (der aktuelle EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-Grenzwert für Resistenz bei der Behandlung mit 3 x 1 g Meropenem als Kurzinfusion liegt bei 2 mg/l) (8). Höhere Dosen (mindestens 6 g verteilt auf drei bis vier Einzeldosen mit verlängerter Infusionsdauer) wären notwendig bei Erregern mit einer MHK von 16–32 mg/l. Erreger mit höheren MHK-Werten müssen auch bei Dosissteigerung als nicht mehr effektiv mit Meropenem behandelbar gelten (8). Ein infektiologisches Konsil bzw. Rücksprache mit einem Experten für antimikrobielle Chemotherapie ist jedoch nötig, da viele Details – vor allem auch die therapeutische Breite und das Erreichen ausreichender Wirkspiegel im Zielkompartiment – zu beachten sind (7;8).

Die optimale Behandlung von Infektionen durch CRE, die resistent gegen alle genannten Antibiotika sind, ist gegenwärtig unklar. Ein in Griechenland verfolgter Ansatz bei

Infektionen durch panresistente KPC-produzierende *K. pneumoniae* ist, Ertapenem entweder mit Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Doripenem zu kombinieren (3;7;8). Die Rationale für diese Kombination ist, dass KPC größere Affinität für Ertapenem als für andere Carbapeneme aufweist, sodass Ertapenem als „Enzymfänger“ primär der Bindung von KPC dienen soll, um die Verfügbarkeit für die Hydrolyse des anderen angewandten Carbapenems zu reduzieren. Dieser Ansatz hat sich in-vitro sowie im Mausmodell als wirksam erwiesen (30) und wurde bei der Behandlung von vier Patienten mit panresistenten KPC-produzierenden *K. pneumoniae* klinisch erfolgreich angewandt (31;32).

Neue Antibiotika mit Wirksamkeit gegen CRE

Die Pipeline der Neuentwicklung von Substanzen mit Wirkung gegen CRE ist überschaubar (3;7;8) (Tabelle 2). Nennenswert sind das neue Aminoglykosid Plazomicin (ACHN-490) sowie die neuen Betalaktamase-Inhibitoren Avibactam (NXL-104) und Relebactam (MK-7655), die in Kombination mit unterschiedlichen Betalaktamantibiotika getestet wurden und für die bereits Zulassungsverfahren angebahnt bzw. eingeleitet wurden (7;8). Für die fixe Kombination von Ceftazidim und Avibactam ließ sich in Phase-3-Studien eine ausgezeichnete In-vitro-Aktivität gegen KPC-bildende Enterobacteriaceae zeigen, sodass von der US Food and Drug Administration (FDA) kürzlich eine Zulassung erteilt wurde (33). Bemerkenswert ist, dass Avibactam leider keine Aktivität gegen MBLs wie VIM oder NDM besitzt (34;35). Das gleiche gilt für Relebactam, das in Phase 3 der klinischen Prüfung in einer festen Kombination mit Imipenem/Cilastatin getestet wurde (36). Plazomicin ist ein neues Aminoglykosid, das sich ebenfalls in Phase 3 der klinischen Prüfung befindet und eine Aktivität gegen CRE besitzt, wenn diese bereits resistent gegen herkömmliche Aminoglykoside aufgrund Aminoglykosid-modifizierender Enzyme sind (37). Allerdings ist Plazomicin nicht ausreichend gegen NDM-bildende Bakterien wirksam, die in der Regel ribosomale Methyltransferasen besitzen, die zur Resistenz gegen Aminoglykoside führen (3;7).

Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Vortragshonorare bzw. Unterstützung für Kongressbesuche von den Firmen Astellas, InfectoPharm, MSD, Novartis, Pfizer sowie von der Falk Foundation.

Dieser Beitrag wurde ohne finanzielle Unterstützung Dritter verfasst.

Fazit für die Praxis

Die bestehenden Grenzen der genannten, kurz vor der Zulassung stehenden Antibiotika sowie der Mangel an erfolgversprechenden experimentellen Substanzen verdeutlichen sehr einprägsam, wie wichtig eine Erhöhung von Investitionen in die klinische Antibiotikaforschung und die damit verbundene gesamtgesellschaftliche Verantwortung ist (38;39). Die Verbesserung der Heilungschancen von invasiven Infektionen durch CRE

wird maßgeblich an die Entwicklung und Zulassung neuer Antibiotikaklassen geknüpft sein. Da die derzeit verfügbaren antibiotischen Therapiemöglichkeiten äußerst begrenzt sind, kommt stringent praktizierten Maßnahmen zur Infektionsprävention sowie sorgsam praktiziertem Antibiotic Stewardship (ABS) herausragende Bedeutung zu.

Literatur

- Behnke M, Hansen S, Leistner R et al.: Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 627-633.

(Zitate 2–41 siehe folgende Seiten.)

PD Dr. med. habil. Christoph Lübbert, Leipzig
christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

- 2 Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55: 1311-1354.
- 3 Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ: The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2014; 58: 1274-1283.
- 4 Pitout JD, Laupland KB: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 2008; 8: 159-166.
- 5 Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA et al.: Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis 2013; 13: 785-796.
- 6 Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A et al.: Bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase/Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 1250-1256.
- 7 Lubbert C, Hau HM, Rodloff A et al.: [Clinical impact of infections with carbapenem-resistant enterobacteriaceae in liver transplant recipients]. Z Gastroenterol 2015; 53: 1276-1287.
- 8 Mischnik A, Kaase M, Lubbert C et al.: [Carbapenem-resistance in Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii]. Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 172-176.
- 9 Ambler RP: The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980; 289: 321-331.
- 10 Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management. Ann N Y Acad Sci 2014; 1323: 22-42.
- 11 Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al.: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 597-602.
- 12 Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P et al.: Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 654-663.
- 13 Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B et al.: Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae in intensive care unit. Clin Infect Dis 2013; 56: 697-700.
- 14 Pogue JM, Lee J, Marchaim D et al.: Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. Clin Infect Dis 2011; 53: 879-884.
- 15 Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V et al.: Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. J Infect 2012; 65: 80-87.
- 16 Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V et al.: Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3284-3294.
- 17 Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J et al.: Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. Clin Infect Dis 2013; 57: 524-531.
- 18 Hindler JA, Humphries RM: Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant Gram-negative bacilli. J Clin Microbiol 2013; 51: 1678-1684.
- 19 Meletis G, Tzampaz E, Sianou E et al.: Colistin heteroresistance in carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 946-947.
- 20 Paul M, Bishara J, Levkovich A et al.: Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1019-1027.
- 21 MacGowan AP: Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. J Antimicrob Chemother 2008; 62 Suppl 1: i11-i16.
- 22 Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C: Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. Clin Infect Dis 2012; 54: 1699-1709.
- 23 Ramirez J, Dartois N, Gandjini H et al.: Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 1756-1762.
- 24 Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, Falagas ME: Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 255-268.
- 25 Tumbarello M, Viale P, Viscoli C et al.: Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. Clin Infect Dis 2012; 55: 943-950.
- 26 Daikos GL, Markogiannakis A: Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: (when) might we still consider treating with carbapenems? Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135-1141.
- 27 Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL et al.: Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. N Engl J Med 1980; 302: 1106-1109.
- 28 Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA et al.: Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 2108-2113.
- 29 Jernigan MG, Press EG, Nguyen MH et al.: The combination of doripenem and colistin is bactericidal and synergistic against colistin-resistant, carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 3395-3398.
- 30 Bulik CC, Nicolau DP: Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3002-3004.
- 31 Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I: Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 2388-2390.
- 32 Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A et al.: Successful erapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumonia due to colistin-resistant KPC-producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 2900-2901.
- 33 Zhanel GG, Lawson CD, Adam H et al.: Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination. Drugs 2013; 73: 159-177.
- 34 Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK et al.: Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1183-1192.
- 35 Vazquez JA, Gonzalez Patzan LD, Stricklin D et al.: Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. Curr Med Res Opin 2012; 28: 1921-1931.

- 36 Toussaint KA, Gallagher JC: beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations: from then to now. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 86-98.
- 37 Livermore DM, Mushtaq S, Warner M et al.: Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 48-53.
- 38 Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Jr. et al.: 10 x '20 Progress-development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1685-1694.
- 39 Akademie der Wissenschaften in Hamburg, Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (Hrsg.): Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven – Stellungnahme. Band 2, Abhandlungen der Akademie der Wissenschaften in Hamburg. Berlin, Boston: Walter de Gruyter, 2013.
- 40 Lübbert C: Was lernen wir aus dem Leipziger KPC-Ausbruch? *Krankenhaushygiene update* 2014; 8 (1): 13-20.
- 41 Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhausreger (1. Januar 2013 bis 31. Dezember 2013). *Epidemiol Bull* 2014; Nr. 43: 421-425.
- 42 European Centre for Disease Prevention and Control: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.

Arzneimittel in der Stillzeit

Übersetzt aus Australian Prescriber 2015; 38: 156-160

von PD Dr. M. Paulides, Berlin (AkdÄ)

Zusammenfassung

Die am häufigsten angewandten Arzneimittel sind für gestillte Säuglinge relativ sicher. Die über die Milch eingenommene Dosis ist generell gering und viel kleiner als die bekannten sicheren Dosen desselben Medikaments bei direkter Gabe an Neonaten und Säuglinge.

Während der Stillzeit kontraindizierte Arzneimittel sind unter anderem Antineoplastika, Lithium, orale Retinoide, Jod, Amiodaron und Goldsalze.

Ein Verständnis der dem Transfer in die Muttermilch zugrundeliegenden Prinzipien ist wichtig, genauso wie ein Bewusstsein für die potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf den Säugling.

Die Aufklärung der Mutter über die Möglichkeit entweder negativer Informationen über Produkte oder uninformativer Empfehlungen Dritter kann eventuell hervorgerufene Verwirrung oder Sorgen mindern.

Gute Informationsquellen über Arzneimittel in der Stillzeit sind verfügbar und schließen staatliche Arzneimittel-Informationendienste ein.

Hotham, N.

Hotham, E.

Einleitung

Obwohl der Nationale Gesundheits- und Medizinforschungsrat [Australiens] ausschließliches Stillen für ungefähr sechs Monate empfiehlt und danach neben Beikost das Stillen für mindestens zwölf Monate, zeigen aktuelle Statistiken, dass Australien hinter diese Empfehlungen zurückfällt. Während 96 % der Frauen anfangen zu stillen, fallen die Raten ausschließlichen Stillens auf 39 % der Säuglinge nach drei Monaten und 15 % nach fünf Monaten (1). Angesichts dieser Statistik ist es wichtig, genaue Informationen über die Sicherheit von Arzneimitteln liefern zu können, damit das Stillen wann immer möglich gefördert werden kann.

Die meisten Arzneimittel sind beim Stillen unbedenklich (2-4). Außerdem nehmen die meisten Stillenden nur wenige Arzneimittel und dann auch nur gelegentlich. Obwohl alle Arzneimittel in gewissem Ausmaß in die Milch übertreten, ist der Medikamentengehalt weiterhin üblicherweise gering und es ist unwahrscheinlich, dass es zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) beim Baby kommt. Wenn man die Zahl an verfügbaren Arzneimitteln betrachtet, treten wenige bekannte UAW bei Säuglingen auf und es ist generell nicht nötig, das Stillen wegen der Medikation der Mutter zu unterbrechen. Dieses Konzept ist nicht neu. Es wurde bereits vor 100 Jahren vorgeschlagen, dass „...es möglich ist zu zeigen, dass Arzneimittel ... wenn sie einer Mutter verabreicht werden, selten die Milch beeinträchtigen und fast nie das Kind in einem besonderen Grad“ (5).

Obwohl die Anzahl der jetzt verfügbaren Arzneimittel viel größer ist, kann dieser Ansatz beibehalten werden. Falls fortwährende Medikation notwendig ist, gibt es nur wenige Arzneimittel, welche eine Unterbrechung des Stillens notwendig machen (siehe Tabelle 1). Jedoch ist wegen der Vulnerabilität von Säuglingen Wachsamkeit notwendig.

Tabelle 1: Beispiele für in der Stillzeit kontraindizierte Arzneimittel

Arzneimittel	Kommentar
Amiodaron	lange Halbwertszeit, jodhaltiges Molekül, mögliche Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion des Säuglings
antineoplastische Mittel	Leukopenie, Knochenmarkssuppression
Goldsalze	Ausschlag, Nephritis, hämatologische Störungen
Jod	Hohe Dosen (> 150 µg täglich) bergen ein Risiko für Säuglingshypothyreoidismus.
Lithium	Stillen nur unter intensiver Überwachung möglich
Radiopharmazeutika	Kontaktieren Sie einen geburtshilflichen Informationsdienst.
(orale) Retinoide	Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Was beeinflusst die Konzentration eines Wirkstoffes in der Milch?

Es ist wichtig zu wissen, wie Arzneimittel in die Muttermilch gelangen und welche Faktoren dies beeinflussen können.

Mütterliche Plasmakonzentration

Passive Diffusion ist der Hauptweg für Arzneimittel, in die Muttermilch zu gelangen. Es gibt gute Konkordanz zwischen dem Zeitverlauf des mütterlichen Arzneimittelplasma spiegels und der Arzneimittelkonzentration in der Muttermilch. Die mütterliche Plasmakonzentration wird auch durch die Gewebeverteilung des Arzneimittels beeinflusst. Ein hohes Verteilungsvolumen (wie bei Sertralin) trägt zu einem niedrigeren mütterlichen Plasmaspiegel bei und somit zu einer niedrigeren Konzentration in der Muttermilch.

Mütterliche Plasmaproteinbindung

Der Übertritt in die Muttermilch wird auch durch den Grad der Plasmaproteinbindung beeinflusst. Freier, ungebundener Wirkstoff diffundiert ohne Weiteres, während hochgradig gebundene Arzneimittel wie Ibuprofen oder Warfarin (beide besitzen eine Plasmaproteinbindung von 99 %) nicht in signifikanten Mengen diffundieren können (6). Sertralin ist hochgradig proteingebunden (98 %), sodass es generell nur minimal an den gestillten Säugling übertragen wird (6). Im Vergleich hierzu hat Venlafaxin eine viel niedrigere Plasmaproteinbindung, weshalb der Wirkstoffgehalt in der Muttermilch höher ist (6).

Größe des Wirkstoffmoleküls

Die meisten Wirkstoffmoleküle inklusive Alkohol, Nikotin und Koffein sind klein genug, um in die Muttermilch zu gelangen. Ausnahmen sind Substanzen mit höherem Molekulargewicht wie Heparine oder Insulin.

Grad der Ionisierung

Wirkstoffe passieren Membranen in einer nicht ionisierten Form. Muttermilch ist generell leicht saurer (pH 7,2) als das mütterliche Plasma (pH 7,4), sodass schwache organische Basen wie Oxycodon und Codein angezogen werden (7). Solche Stoffe werden ionisiert

und in der Muttermilch „gefangen“. Umgekehrt tendieren schwache organische Säuren wie Penicillin eher dazu, ionisiert zu sein und im mütterlichen Plasma gehalten zu werden.

Lipidlöslichkeit

Zusätzlich zur passiven Diffusion in die flüssige Phase können lipidlösliche Stoffe wie Citalopram (8), die in den Fetttropfchen der Muttermilch gelöst sind, durch Co-Sekretion transportiert werden (2).

In der Praxis ist dies eher unbedenklich. Es wäre keine Indikation für einen Therapiewechsel, falls Citalopram sich als wirksam erwiesen hat, aber der Säugling sollte auf Somnolenz hin beobachtet werden. Obwohl der Fettgehalt der Muttermilch je nach Säuglingsalter und Stillphase variiert, spielt dies eher keine Rolle bei der Wahl der medikamentösen Therapie.

Mütterliche Pharmakogenomik

Ein wachsendes Verständnis des Einflusses der Pharmakogenomik wird am Beispiel des Codeins besonders deutlich, welches durch das Cytochrom P450 (CYP) 2D6 variabel zu Morphin metabolisiert wird. Der „ultra-rapid metaboliser“-Phänotyp tritt in bis zu 10 % der Westeuropäer und bis zu 30 % der Nordafrikaner auf. Wiederholte Codein-Dosen produzieren bei diesen Frauen signifikante Morphinmengen. Schneller Übertritt vom maternalen Plasma in die Muttermilch kann zu zentralnervöser Dämpfung und potenziell zum Tod des Säuglings führen. Codein sollte während der Stillzeit vermieden (10) und alternative Analgetika empfohlen werden, wie Paracetamol oder Ibuprofen.

Was beeinflusst das Risiko von UAW beim Säugling?

Falls der Säugling einem Wirkstoff in der Muttermilch exponiert wird, bestimmen mehrere Faktoren, ob es einen Effekt hat.

Zeitpunkt der Dosis

Den Säugling direkt vor der nächsten Dosis der Mutter zu stillen, resultiert in der niedrigst möglichen Arzneimittelkonzentration. Dieses Prinzip gilt jedoch nicht für Arzneimittel mit einer langen Halbwertszeit, wie Diazepam. Für diese Arzneimittel sollte es eine noch stringendere Beurteilung geben, ob sie notwendig sind.

Toxizität

Früh- und Neugeborene haben eine niedrigere Kapazität, Arzneimittel zu metabolisieren und zu eliminieren. Zusätzlich wird bei Babys, welche bereits in utero vor der Entbindung einem Medikament exponiert wurden, eine weitere Exposition über die Muttermilch die bestehende Arzneimittelkonzentration erhöhen.

Tabelle 1 listet in der Stillzeit kontraindizierte Arzneimittel auf. Manche Arzneimittel werden fälschlich als unsicher betrachtet. Metronidazol ist, trotz unbegründeter Ängste über Karzinogenizität und Mutagenität, sicher für den kurzfristigen Gebrauch in der Stillzeit. Jedoch gibt es einzelne Berichte, wonach sein bitterer Geschmack in der Mutter-

milch zu Quengeligkeit beim stillenden Säugling führen kann. Valproat wird als sicher angesehen, besonders in der Monotherapie, wenn das Risiko der Säuglingssedierung niedrig ist (11). Eine Überwachung des Säuglings hinsichtlich Leber- und Thrombozytenänderungen ist zu empfehlen (12).

Das Immunsuppressivum Azathioprin wird als der aktive Metabolit 6-Mercaptopurin in die Muttermilch sezerniert. Vorsichtige Anwendung bei Stillenden und Überwachung des Säuglings für Zeichen der Immunsuppression und anderer Toxizitäten werden empfohlen (6;11;12).

Orale Bioverfügbarkeit

Das Vorhandensein eines Wirkstoffes in der Muttermilch bedeutet nicht zwangsläufig eine signifikante Exposition für den Säugling. Der Säuglingsdarm kann einen Wirkstoff zerstören oder degradieren, zum Beispiel Omeprazol (für welches die Standardformulierung enterisch überzogen ist). Gentamicin wird der Mutter intravenös verabreicht. Da es vom Säugling oral nur schlecht aufgenommen wird, wird sich die Arzneimittelkonzentration nicht im Säuglingsplasma widerspiegeln.

Muttermilchvolumen

Die Menge der Muttermilch, die ein Säugling bekommt, variiert. Die geschätzte Aufnahme eines ausschließlich gestillten Säuglings beträgt 150 ml/kg/Tag. Wenn jedoch ein älterer Säugling nur zum Trösten, z. B. nachts, gestillt wird, ist das eingenommene Volumen wahrscheinlich gering.

Relative Säuglingsdosis

Die relative Säuglingsdosis ist die über die Muttermilch aufgenommene Dosis (mg/kg/Tag), relativ zur Dosis der Mutter (mg/kg/Tag). Sie wird als Prozentsatz berechnet. Eine relative Dosis von 10 % ist bereits über der theoretisch bedenklichen Grenze (6), dieses ist jedoch selten. Ein Beispiel ist Lithium (6;12), welches grundsätzlich in der Stillzeit kontraindiziert ist (13).

Säuglingsalter

Eine Übersichtsarbeit ergab, dass die meisten Nebenwirkungen von Arzneimitteln in der Muttermilch bei Kindern unter zwei Monaten zu verzeichnen waren und selten in Kindern, die älter als sechs Monate waren. Die metabolische und exkretorische Kapazität beträgt bei Geburt nur ein Drittel der Kapazität bei Kindern im Alter von sieben bis acht Monaten (15).

Laktationsstimulierende Arzneimittel

Domperidon und Metoclopramid sind Galaktagoge und off-label zur Prolaktinstimulation und zur Steigerung der Milchmenge angewendet worden. Jedoch gibt es keine hohe Evidenz der Wirksamkeit für diese Indikation (11;16). Außerdem gibt es Bedenken bezüglich des übermäßigen Einsatzes von Domperidon, da es bei Entlassung aus der Geburtsklinik verschrieben wird und es danach zu einer Langzeitanwendung in hohen Dosen kommen

kann. Nichtpharmakologische Verfahrensweisen, um die Milchproduktion zu steigern, wie korrekte Beratung, Unterstützung und häufigeres Stillen, sind vorzuziehen.

Praktische Punkte für die Verordnung in der Stillzeit

- Wenn ein Medikament notwendig ist, sollte es in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden. Temporäre Unterbrechung der Stillzeit (und Verwurf der abgepumpten Milch) bei potenziell toxischen Arzneimitteln wie Zytostatika und Radiopharmazeutika (s. Tabelle 1).
- Alternative Verabreichungsformen oder Präparate sollten verwendet werden, um die systemische Exposition bei der Mutter zu minimieren. Zum Beispiel sollte ein schlecht resorbierbares faserbasiertes Laxans gegenüber einem stimulierenden Laxans gewählt werden.
- Es sollten Wirkstoffe mit einer relativ kurzen Halbwertszeit gewählt werden, wie Sertralin bevorzugt gegenüber Fluoxetin, um die Wirkstoffexposition der Milch zu minimieren.
- Der Mutter sollte geraten werden, den Säugling vor ihrer Arzneimittelaufnahme zu stillen, sodass die Wirkstoffkonzentration am niedrigsten ist. Ihr sollte versichert werden, dass der Wirkstoff von der Milch in ihren Blutkreislauf zurückdiffundiert, sobald die Konzentration in ihrem Blut fällt und nicht in der Milch bis zum nächsten Stillen „gespeichert“ wird. Dies gilt nicht für Arzneimittel mit langer Halbwertszeit. Die Notwendigkeit solcher Arzneimittel sollte reevaluiert werden, besonders in der Neonatalperiode.

Drogen

Mütter sollten ein Glas Alkohol bis nach dem nächsten Stillen verschieben und danach zwei Stunden bis zum nächsten Stillen warten, um die Exposition des Säuglings zu minimieren. Nikotinersatztherapie ist keine absolute Kontraindikation für das Stillen und ist dem Rauchen vorzuziehen, jedoch sollten kurz wirksame Präparate gewählt werden. Rauchen, inklusive des Passivrauchens, ist mit dem Syndrom des plötzlichen Kindstodes assoziiert worden. Hohe maternale Einnahme von Koffein ist mit Irritabilität und schlechten Schlafmustern assoziiert.

Stillen wird im Kontext illegalen Drogenabusus problematisch sein. Eine Follow-up-Studie von einjährigen gestillten Kindern von Müttern, die Gebrauch von Cannabis machten, fand Störungen der motorischen Entwicklung, obwohl es den Forschern schwer fiel zu unterscheiden, ob die in utero Exposition einen größeren Einfluss hatte (17). Frauen sollten ermutigt werden, mit dem Gebrauch von Cannabis aufzuhören und eine passive Exposition des Kindes gegenüber Rauch zu vermeiden.

Information und Rat finden

Falls Sie unsicher sind, suchen Sie Rat bezüglich der Anwendung eines Arzneimittels während der Stillzeit. Es gibt eine Reihe von Informationsquellen.

Arzneimittelinformationendienste

Staatliche geburtshilfliche Arzneimittelinformationendienste stellen ausführlichen Rat über die Anwendung von Arzneimitteln während der Stillzeit zur Verfügung und sollten in der Lage sein über vorhandene klinische Erfahrung mit dem Arzneimittel aufzuklären (siehe Kasten).

Geburtshilfliche Informationsdienste

Australisches Kapitalterritorium	Arzneimittelinformationendienst Canberra Krankenhaus- und Gesundheitsdienst Telefon 02 6244 3333
Neusüdwales	Mothersafe Königliches Krankenhaus für Frauen Telefon 02 9382 6539 gebührenfrei (NSW): 1800 647 848
Nördliches Territorium	Nördliches Territorium Arzneimittelinformationszentrum Königliches Darwin Krankenhaus Telefon: 08 8922 8424
Queensland	für Angehörige der Gesundheitsberufe Queensland Arzneimittelberatungs- und -informationsdienst (QMAIS) Königliches Brisbane- und Frauen-Krankenhaus Telefon 073646 7599 oder 3646 7098
Südaustralien	SA Apotheke Geburtshilflicher und Pädiatrischer Arzneimittelinformationendienst Frauen- und Kinderklinik Telefon: 08 8161 7222
Tasmanien	derzeitig kein Arzneimittelinformationszentrum verfügbar
Victoria	Arzneimittelinformationendienst Pharmazeutische Abteilung, Königliche Frauenklinik Telefon: 03 8345 3190 Medizinisches Informationszentrum Monash Health Telefon: 03 9594 2361
Westaustralien	Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit Informationsdienst König Edward Memorial Krankenhaus Telefon: 08 9340 2723

LactMed

LactMed (11) ist eine frei zugängliche, gut ausgestattete, einem Peer-Review unterzogene Online-Datenbank, welche auch als App für mobile Geräte heruntergeladen werden kann. Um mit neuen Informationen auf dem Laufenden zu bleiben, wird sie aktualisiert, inklusive publizierter Studien und Arzneimittelzulassungen. Sie umfasst auch Informationen zu komplementären Behandlungen.

Australisches Arzneimittelhandbuch

Das Australische Arzneimittelhandbuch (AMH) bietet ebenfalls Informationen über die Verordnung während der Stillzeit. Es beinhaltet Ratschläge zu Arzneimitteln, welche die Laktation supprimieren können und solchen, die kontraindiziert sind oder mit Vorsicht angewendet werden sollten. Jedoch bedeutet ein Fehlen von Evidenz über Schaden nicht, dass ein Arzneimittel auch sicher ist.

The Women's Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide

The Women's Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide, ursprünglich als Buch publiziert, ist jetzt als Online-Abonnement verfügbar (12). Die Online-Version wird kontinuierlich aktualisiert und bietet evidenzbasierte Empfehlungen für die Anwendung von Arzneimitteln während Schwangerschaft und Stillzeit.

Produktinformation

Man sollte sich dessen bewusst sein, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln oft Informationen beinhalten, welche gegenteilig zur empfohlenen Behandlung sind. Ein Beispiel ist die Behandlung von Mastitis mit Cefalexin: „Alternative Fütterungsarrangements des Säuglings sollten in Erwägung gezogen werden“. Es sollte der Mutter (und, falls angemessen, ihrem Partner), erklärt werden, dass es während der Einnahme eines Antibiotikums gegen Mastitis empfohlen ist, dass häufiger gestillt und auch eventuell Milch abgepumpt werden soll, um eine Stasis in den Milchgängen zu vermeiden und die Milchzuleitung aufrecht zu erhalten.

Fazit

Die meisten häufig eingesetzten Arzneimittel sind relativ sicher für gestillte Säuglinge. Die über die Muttermilch aufgenommene Dosis ist generell niedrig und viel geringer als die bekannten sicheren Dosen, welche bei Neonaten und Säuglingen angewendet werden. Weiterhin nehmen Stillende nur wenige Arzneimittel

und häufig nur gelegentlich ein. Die meisten Frauen mit Dauermedikation können beruhigt werden, einige Arzneimittel sind jedoch kontraindiziert und andere noch nicht adäquat untersucht. Gute Ressourcen sind verfügbar, einschließlich staatlicher Drogen- und Arzneimittelinformationsdienste.

Literatur

- 1 Australian Breastfeeding Association. Breastfeeding rates in Australia. Melbourne: ABA; 2013. www.breastfeeding.asn.au/bf-info/general-breastfeeding-information/breastfeeding-rates-australia [cited 2015 Sep 7].
- 2 Ilett KF, Kristensen JH. Drug use and breastfeeding. Expert Opin Drug Saf 2005; 4: 745-768.
- 3 Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000; 343: 118-126.
- 4 Nation RL, Hotham N. Drugs and breast-feeding. Med J Aust 1987; 146: 308-313.
- 5 Reed CB. A study of the conditions that require the removal of the child from the breast. Surg Gynecol Obstet 1908; 6: 514-527.
- 6 Hale TW, Rowe HE. Medications and mothers' milk. 16th ed. Amarillo (TX): Hale Publishing; 2014.
- 7 Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP, Ilett KF. Studying drugs in human milk: time to unify the approach. J Hum Lact 2002; 18: 323-332.
- 8 Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Ilett KF. Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 263-268.
- 9 Drugs and their categories in pregnancy and breastfeeding. In: eTG complete [Internet]. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2014. <http://www.tg.org.au/index.php?sectionid=71> [cited 2015 Sep 7].
- 10 Iedema J. Cautions with codeine. Aust Prescr 2011; 34: 133-135.
- 11 Toxicology data network (TOXNET). Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): US National Library of Medicine National Institute of Health; 2014. <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> [cited 2015 Sep 7].
- 12 Royal Women's Hospital Pharmacy Department. The Women's pregnancy and breastfeeding medicines guide [Internet]. Melbourne: Royal Women's Hospital; 2015. <https://thewomenspbmg.org.au> [cited 2015 Sep 7].
- 13 Moretti ME, Koren G, Verjee Z, Ito S. Monitoring lithium in breast milk: an individualized approach for breast-feeding mothers. Ther Drug Monit 2003; 25: 364-366.
- 14 Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. Clin Pediatr (Phila) 2003; 42: 325-340.
- 15 Ilett KF, Kristensen JH, Wojnar-Horton RE, Begg EJ. Drug distribution in human milk. Aust Prescr 1997; 20: 35-40.
- 16 Australian Medicines Handbook. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2015.
- 17 Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. Neurotoxicol Teratol 1990; 12: 161-168.
- 18 Brown E, Hotham E, Hotham N. Views of obstetric practitioners and hospital pharmacists on Therapeutic Goods Administration approved product information for pregnancy and lactation. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2014; 54: 184-188.

Neil Hotham
ist Fachredakteur für
das Australische
Arzneimittelhandbuch.

Elizabeth Hotham ist
Programmdirektorin des
Bachelor-Studiengangs
Pharmazie an der
Universität von
Süd-Australien, Adelaide.

Neil Hotham
Elizabeth Hotham

Weiterführende Literatur

Alkohol

Hastrup MB, Pottegård A, Damkier P. Alcohol and breastfeeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114: 168-173.

Antiepileptika

Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1367-1374.

Benzodiazepine

Kelly LE, Poon S, Madadi P, Koren G. Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding. *J Pediatr* 2012; 161: 448-451.

Codein

Juurlink DN, Gomes T, Guttman A, Hellings C, Sivilotti ML, Harvey MA, et al. Postpartum maternal codeine therapy and the risk of adverse neonatal outcomes: a retrospective cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50: 390-395.

Galaktagoga

Forinash AB, Yancey AM, Barnes KN, Myles TD. The use of galactagogues in the breastfeeding mother. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 1392-1404.

Ibuprofen

Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, Bruneau A, Serrais P, Florent A, et al. Ibuprofen concentrations in human mature milk--first data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 "Antalait" study. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 590-5964.

Olanzapin

Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14: 38.

Opioide

Welle-Strand GK, Skurtveit S, Jansson LM, Bakstad B, Bjarkø L, Ravndal E. Breastfeeding reduces the need for withdrawal treatment in opioid-exposed infants. *Acta Paediatr* 2013; 102: 1060-1066.

Oxycodon

Timm NL. Maternal use of oxycodone resulting in opioid intoxication in her breastfed neonate. *J Pediatr* 2013; 162: 421-422.

Rosuvastatin

Schutte AE, Symington EA, du Preez JL. Rosuvastatin is transferred into human breast milk: a case report. *Am J Med* 2013; 126: e7-8.

Dermatologische Präparate

Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II Lactation. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 417.e1-10.

Tacrolimus

Zheng S, Easterling TR, Hays K, Umans JG, Miodovnik M, Clark S, et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 988-996.

Kommentar zu: Hotham N & Hotham E: Drugs in breastfeeding [Arzneimittel in der Stillzeit]

Australian Prescriber 2015; 38: 156-160

Der Artikel von Hotham und Hotham im Australian Prescriber unterstreicht zu Recht, dass in der Stillzeit nur selten eine Stillpause oder gar Abstillen gerechtfertigt sind, dies aber von Packungsbeilagen und Fachinformationen häufig suggeriert wird. Die meisten Medikamente finden sich in der Muttermilch in einem Konzentrationsbereich, der weit unter der therapeutischen Säuglingsdosis liegt. Sehr selten werden toxische Mengen gemessen. In diesem Zusammenhang ist der sogenannte M/P-Quotient (Quotient aus den Arzneimittelkonzentrationen in der Milch und dem mütterlichen Plasma) wenig informativ im Vergleich zur relativen Dosis für das gestillte Kind. Diese relative Dosis gibt den Prozentsatz der via Muttermilch übertragenen Menge einer Substanz (pro kg Körpergewicht des Säuglings) im Vergleich zur gewichtsbezogenen Tagesdosis der Mutter an. Im Gegensatz zum häufig zitierten M/P-Quotienten geht in die relative Dosis auch das für den Übertritt in die Milch maßgebliche Verteilungsvolumen des Medikaments ein. Der effektive Plasmaspiegel beim Säugling wird außer durch die aufgenommene Menge Muttermilch auch durch die orale Bioverfügbarkeit einer Substanz bestimmt und durch weitere Faktoren wie Zeitpunkt der Mahlzeit, Reife des Kindes und Ausscheidungskapazität.

Schaefer, C.

Anders als bei Einmaldosen können unter Dauermedikation scheinbar zu vernachlässigende Konzentrationen aufgrund der verlängerten Halbwertszeit beim jungen, insbesondere unreifen Säugling durch Anreicherung zu Symptomen führen. Daher muss die wiederholte Gabe eines Arzneimittels grundsätzlich kritischer betrachtet werden als eine Einzeldosis. Neugeborene und insbesondere Frühgeborene sind gefährdeter, weil sowohl die Ausscheidung als auch die Funktionstüchtigkeit von Barrieren wie der Blut-Hirn-Schranke noch unzureichend entwickelt sind. Grundsätzlich problematisch in der Stillzeit sind Zytostatika und Radionuklide. Auch eine über Einzeldosen hinausgehende Opioidtherapie, Kombinationen mehrerer Psychopharmaka oder Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationen mit Lamotrigin, Benzodiazepinen oder Lithium sind kritisch zu sehen. Bei Unabweisbarkeit einer solchen Anwendung mit mehreren zentral wirksamen Medikamenten muss im Einzelfall entschieden werden, ob vorübergehend oder endgültig auf das Stillen verzichtet werden muss. Bei Monotherapie mit Lamotrigin, einem Antiepileptikum mit relativ ausgeprägtem Übergang in die Muttermilch oder Lithium muss nicht zwangsläufig auf das Stillen verzichtet werden, wie dies für Lithium durch die Aufnahme in die Tabelle kontraindizierter Medikamente suggeriert wird.

Als kontraindiziert in der Stillzeit werden in der Tabelle auch Iodid-Dosen über 150 µg/Tag bezeichnet. Diese Menge ist zu niedrig angesetzt, da für stillende Mütter bis zu 260 µg/Tag ausdrücklich als Supplementierung empfohlen werden. Goldsalze, ebenfalls in der Tabelle aufgeführt, spielen heute praktisch keine Rolle mehr in der Rheumatologie. Obwohl sie deutlich in die Milch übergehen und auch beim gestillten Säugling nachweisbar waren, sind schwerwiegende toxische Symptome nicht bekannt. Letzteres gilt auch für Retinoide in der Stillzeit. Diese sollten aber ebenso wie das vergleichsweise wenig in die Milch übergehende Valproat schon deswegen nicht in der Stillzeit angesetzt

werden, weil sie in einer möglicherweise folgenden ungeplanten Schwangerschaft ein erhebliches teratogenes Risiko darstellen würden.

Bei jeder Langzeittherapie der Mutter, insbesondere mit zentral wirksamen Medikamenten, sollte auf Symptome beim Säugling geachtet werden. Dies wurde weltweit am Beispiel des tragischen Falls mit Codein deutlich: Ein voll gestilltes Neugeborenes, dessen Mutter zur Analgesie eine Kombination von Codein und Paracetamol einnahm, wurde zunehmend lethargisch und verstarb am 13. Lebenstag. In der Familie wurde der nicht seltene Polymorphismus des P450-2D6-Enzyms diagnostiziert, der eine ultraschnelle Stoffwechselung von Codein zu Morphin bewirkt. Mehrere Nachfolgeuntersuchungen haben ergeben, dass es auch bei diesen Stoffwechselforaussetzungen erst dann für den Säugling riskant wird, wenn die Mutter Codein-haltige Analgetika für mehr als zwei Tage einnimmt. Einzelne Dosen z. B. nach der Geburt sind für das Kind nicht riskant. Insofern ist die z. T. befürwortete generelle Kontraindikation von Codein in der Stillzeit nicht gerechtfertigt. Im Gegenteil, sie birgt das Risiko, dass auf andere, weniger gut untersuchte und nicht weniger riskante Opioide ausgewichen wird. Dennoch muss betont werden, dass Ibuprofen das Analgetikum der ersten Wahl in der Stillzeit ist und auch bei postpartalen Schmerzen primär eingesetzt werden sollte. In der postpartalen Situation wird auch häufig im Zusammenhang mit einer Allgemeinanästhesie eine zu defensive Vorgehensweise beobachtet, wenn bis zu 24 Stunden Stillpause gefordert werden. Die heute üblichen Mittel in der Anästhesie erlauben es aber, das Kind anzulegen, sobald die Mutter hierzu in der Lage ist. Eine zusätzliche Stillpause ist nicht erforderlich.

Auch wenn nur wenige Medikamente zu wirklich bedrohlichen Nebenwirkungen beim gestillten Kind geführt haben, sollte man vor allem bei Neueinstellungen einer Therapie auf bewährte Mittel zurückgreifen, zu denen auch Erfahrungen bei stillenden Müttern und (in weiser Voraussicht auf eine folgende Schwangerschaft) mit Schwangeren vorliegen. Detaillierte Informationen zu Medikamenten in der Stillzeit finden sich auf der Internetseite www.embryotox.de des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryotoxikologie an der Charité Berlin oder in den von diesem Institut herausgegebenen Lehrbüchern (1;2). Auch individuelle Anfragen kann man an „Embryotox“ stellen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fazit für die Praxis

Für die weitaus meisten Erkrankungen in der Stillzeit gibt es hinreichend erprobte Medikamente. Die Auswahl muss sorgfältig mithilfe qualifizierter Literatur oder nach Konsultation einschlägiger Informationsdatenbanken oder Beratungszentren (www.embryotox.de) erfolgen. Neue, unzureichend untersuchte Medikamente sind ebenso zu meiden wie nachweislich toxische Sub-

stanzen. Bei der Therapieplanung sollten nicht nur in der Stillzeit sondern im gesamten reproduktionsfähigen Alter der Frau hinsichtlich Verträglichkeit für das ungeborene und gestillte Kind bewährte Mittel bevorzugt werden. Bei sorgfältiger Wahl der geeigneten Medikamente bedarf es keiner Stillpause und schon gar nicht eines Abstillens.

Literatur

- 1 Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.): Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl. München: Elsevier/Urban & Fischer, 2012.
- 2 Schaefer C, Peters P, Miller RK (Hrsg.): Drugs during pregnancy and lactation. 3. Aufl. Heidelberg, London, New York u. a.: Elsevier/Academic Press, 2015.

Prof. Dr. med. Christof Schaefer, Berlin
christof.schaefer@charite.de

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Was bringen Hormone in der Menopause – und was nicht?

Zusammenfassung

Die früher breitest verordneten weiblichen Hormone zur Therapie von klimakterischen Beschwerden sind seit zehn Jahren in die Kritik geraten. Eine neuere Langzeitstudie bestätigt jetzt noch einmal – abgesehen von der Besserung der akuten Beschwerden – die weitgehende Nutzlosigkeit einer langfristigen Verordnung von Hormonen im Hinblick auf die Prophylaxe schwerwiegender Erkrankungen wie Herzinfarkt, Darmkrebs oder Depression. Auch die prophylaktische Wirkung gegen Osteoporose ist unsicher.

Müller-Oerlinghausen, B.

Abstract

Female hormones have been previously broadly prescribed for the treatment of climacteric symptoms, but this practice has been heavily criticized in the past decade. A recent long-term trial confirms once more the futility of a prolonged substitution of hormones in regard to the prophylaxis of severe conditions such as myocardial infarction, colorectal carcinoma or depression. The alledged prophylactic effect against osteoporosis remains unclear.

Die Zeit ist noch nicht so lange her, als es praktisch zum guten Ton gehörte, im Klimakterium (Menopause) Hormone verordnet zu bekommen. Sie sollten gegen vieles gut sein, Osteoporose, Herzinfarkt und Depression verhüten und allgemein zum Wohlbefinden beitragen. Die unbehandelte Menopause bzw. Postmenopause galt vielen ärztlichen Meinungsbildnern als ein potenziell krankhafter Zustand. Und diese Meinung wurde von der Pharmaindustrie tatkräftig unterstützt. Im Deutschen Ärzteblatt von 1992 wurde noch eine Empfehlung eines „Züricher Gesprächskreises“ weitergegeben, wonach „eine Substitution mit Östrogenen und Gestagenen aus prophylaktischen und therapeutischen Erwägungen anzuraten“ sei (1). Der Begriff „Substitution“, also Ersatz, suggerierte, dass es sich beim Klimakterium ähnlich wie beim Diabetes um ein krankhaftes Mangelsyndrom handelte, dem man mit Hormonersatz beikommen könne. Kritische Beiträge, wie sie z. B. schon 1995 im „arznei-telegramm“ erschienen (2), die auch auf die Gefahren einer Hormonbehandlung (und nicht einer „Substitution“) hinwiesen, wurden in der Fachpresse bekämpft oder schlicht unterdrückt. Im Jahr 2002 warnte das BfArM auf der Basis der ersten Ergebnisse großer ausländischer unabhängig finanzierter Studien wie z. B. der WHI-Studie (Women's Health Initiative), dass bei einer Hormonbehandlung über vier Jahre der zu erwartende Schaden den Nutzen übertreffe (3). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft publizierte dann 2003 eine Therapieempfehlung mit dem Titel „Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium – Risiko-Nutzenabwägung“ (4). Dies war die erste deutsche Leitlinie, die aufgrund der tatsächlich vorhandenen seriösen Studien mit den bis dahin allgemein anerkannten Gründen und angeblichen Notwendigkeiten für eine Hormontherapie gründlich aufräumte. Heftigste Reaktionen und Beschimpfungen durch die deutschen frauenärztlichen

Berufsverbände und Meinungsbildner waren die Folge. Erst Jahre später kam dann eine evidenzbasierte Leitlinie der Fachgesellschaft heraus, die aber wesentlich auf der Therapieempfehlung der AkdÄ gründete (5).

Wie kam dieser Wechsel der ärztlichen Auffassungen zustande? Vor zwölf Jahren war etwas Unglaubliches geschehen, womit sich die Ärzteschaft aber lange Zeit nicht abfinden konnte. In der sogenannten HERS-II-Studie wurde gezeigt, dass bei Frauen im Klimakterium, die gleichzeitig an einer Erkrankung der Herzkranzgefäße litten, eine Hormonbehandlung (es handelte sich um das Kombinationspräparat Clinopax®) über fast sieben Jahre weder gefährliche Herz-Kreislauf-Ereignisse wie z. B. Herzinfarkt noch andere zu erwartende gravierende Störungen verhinderte (6;7). In die zur gleichen Zeit publizierte WHI-Studie wurden Frauen aufgenommen, die keine Herzerkrankung hatten und ihre Gebärmutter noch besaßen. Diese Studie war auf 8,5 Jahre geplant, musste aber nach 5,2 Jahren abgebrochen werden, da unter der Hormonbehandlung die Zahl der Brustkrebserkrankungen im Vergleich zu der Gruppe, die nur Placebo erhalten hatte, in nicht weiter vertretbarem Umfang angestiegen war. Diese Grenze und damit das Kriterium für die Entscheidung zum Studienabbruch war schon vorher festgelegt worden. Die Gesamtnutzen-Schaden-Bilanz war somit negativ (8). Zwei Jahre später wurden die Ergebnisse einer anderen WHI-Studie (WHI 2) mit geändertem Studienprotokoll publiziert: An dieser Studie hatten nur Frauen teilgenommen, denen die Gebärmutter zuvor aus verschiedenen Gründen entfernt worden war. Sie erhielten nur Östrogene ohne Gestagenzusatz (letzterer könnte bei Frauen ohne Gebärmutter bekanntlich ein erhöhtes Risiko darstellen): Auch hier zeigten sich keine der unterstellten und propagierten positiven Hormonwirkungen (9).

Warum berichten wir nochmals in der Rückschau über diese Ergebnisse? Der Grund ist, dass Ende 2013 die Ergebnisse einer besonders wichtigen Fortsetzung der WHI-Studien veröffentlicht wurden. Die Teilnehmerinnen an diesen beiden großen Studien sind nämlich über insgesamt 13 Jahre, genauer bis zum 30. September 2010 kontinuierlich beobachtet und untersucht worden (10). Das Resultat war, dass die Hormontherapie im Vergleich zu Placebo den Frauen keinerlei Nutzen brachte. Es ergab sich keine Verminderung des Risikos für Herz-Kreislauf-Ereignisse, Brustkrebs, Gebärmutterkrebs, Darmkrebs oder Hüftfrakturen. Dies galt für alle Altersstufen (50–79 Jahre). Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit denen einer Metaanalyse von Studien bis zum Februar 2012 (11): Die Autoren fanden u. a. eine Erhöhung des Demenzrisikos nach vierjähriger Medikation bei älteren Frauen sowie eine signifikante Reduktion des Frakturrisikos freilich erst nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 5,6 Jahren und mehr.

Es steht jetzt eindeutig fest, dass die Hormonbehandlung bei den infrage stehenden Frauengruppen kaum irgend einen statistisch fassbaren prophylaktischen Nutzen zeigt, wohl aber mit der Erhöhung der bekannten Risiken (Thrombose, Schlaganfall, Brustkrebs) verbunden ist, wobei das kardiovaskuläre Risiko bereits im ersten Jahr erhöht ist. Dies bedeutet nicht, dass bei sehr ausgeprägten klimakterischen Beschwerden nicht für eine begrenzte Zeit auch Hormone eine sinnvolle Therapiemöglichkeit sind – sie sollten aber nicht für unbegrenzte Zeit eingenommen werden – und de facto schiebt die Behandlung dann nur die Zeit der tatsächlichen Menopause (mit voraussichtlich gleichen oder ähnlichen Beschwerden) etwas hinaus.

Fazit für die Praxis

Jede Frau, die Hormone einnehmen will, sollte zuvor von ihrem Arzt oder ihrer Ärztin eine eingehende Aufklärung über den tatsächlich zu erwartenden Nutzen und die damit verbundenen Risiken einfordern. Die Indikation „Prävention der Osteoporose“ kann nur dann

im Einzelfall gerechtfertigt sein, wenn andere hierfür infrage kommende Maßnahmen medikamentöser und nichtmedikamentöser Art nicht zur Anwendung kommen können.

Literatur

- 1 Kuhl H: Substitutionstherapie mit Oestrogenen und Gestagenen. Dtsch Arztebl 1992; 89: A 1028.
- 2 Mühlhauser I, Kimmerle R, Berger M: Langzeittherapie mit Sexualhormonen zur Krankheitsverhütung und Lebensverlängerung in der Postmenopause. Offene Fragen und Kontroversen unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus. arznei-telegramm 1995; Heft 4 (Sonderbeilage): 37-44.
- 3 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Brustkrebs- und Herz-Kreislaufisiko bei Frauen nach den Wechseljahren unter Behandlung mit kombinierten Arzneimitteln zur Hormonersatztherapie erhöht – neue Studie veröffentlicht. Pressemitteilung vom 12. Juli 2002.
- 4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Hormontherapie im Klimakterium – Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium – Nutzen-Risikoabwägung. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 30, Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen), August 2003.
- 5 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (herausgebende Fachgesellschaft), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) et al.: Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/062.
- 6 Grady D, Herrington D, Bittner V et al.: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57.
- 7 Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al.: Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 58-66.
- 8 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
- 9 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al.: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-1712.
- 10 Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al.: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013; 310: 1353-1368.
- 11 Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A: Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2012; Issue 7: CD004143.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin
bruno.mueller-oerlinghausen@web.de

Buchbesprechung: „Der Glaube an die Globuli“

**Norbert Schmacke (Hrsg.), Suhrkamp Verlag 2015,
Reihe medizinHuman, 244 Seiten**

Bausch, J.

Über die Verheißungen der „Homöopathie“ und der „anthroposophischen Medizin“, aber auch über einige „unbeabsichtigte negative Konsequenzen“ der evidenzbasierten Medizin berichten Norbert Schmacke und weitere Autoren in einem sehr lesenswerten Büchlein für alle, die guten Willens sind, jenseits von Vorurteilen und Glaubensbekenntnissen einen aktuellen wissenschaftlichen Informationsstand zu erhalten.

Prof. Norbert Schmacke lehrt als Internist in Bremen Gesundheitswissenschaften und forscht über Fragen der Patientenorientierung. Zudem bestimmt er als stellvertretendes Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit, welche Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung versagt oder bereitgestellt werden.

Wer jedoch vom Glauben an die Globuli und die hochpotenzierte Wirkung des sogenannten „Wassergedächtnisses“ beseelt ist, oder den Heilerfolg durch Misteltherapie für ein Naturgesetz hält, braucht dieses Büchlein nicht zu lesen.

Denn der Autor kommt nach umsichtiger wissenschaftlicher Recherche der vorhandenen aktuellen Literatur zu dem klaren, wenn auch nicht ganz überraschenden Ergebnis: Für die Homöopathie gibt es keine Belege in der Heilung von Krankheiten, insbesondere bei Schlaganfall, Krebs, kindlichem Ekzem und Wechseljahresbeschwerden – trotz vielfacher Versuche, den Nutzen zu belegen, wie dies in der Medizin sonst üblich ist und sozialrechtlich erforderlich wäre.

Kein einziges homöopathisches Medikament hätte in Deutschland eine Chance, einen Zusatznutzen nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) vom G-BA attestiert zu bekommen als Voraussetzung für Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband der Kassen und als Hinweis für eine wirtschaftliche Verordnung in der vertragsärztlichen Versorgung im positiven Fall eines Nutznachweises.

Das Gleiche gilt für die Misteltherapie bei Krebs, zu der nach einem aktuellen systematischen Review das amerikanische National Cancer Institut 2015 festgestellt hat, was anderorts international bereits ähnlich publiziert worden war: „Es gab zahlreiche Berichte über Verbesserungen des Überlebens und/oder der Lebensqualität, aber fast alle diese Studien wiesen große Schwächen auf, die an der Verlässlichkeit der Ergebnisse zweifeln lassen.“

Schmacke zögert nicht, angesichts dieser Bilanz seiner wissenschaftlichen Recherche die Vertreter der sogenannten alternativen Medizin laut und deutlich zu kritisieren. Wohlwissend, dass „Homöopathen allerdings unbelehrbar sind“. Auch die Stiftung der Bonner Internistin Dr. Veronika Carstens, ehemals Ehefrau eines Bundespräsidenten, kommt nicht ungeschoren davon.

Was aber den Autor offenbar besonders erzürnt, ist die Ungleichbehandlung der verschiedenen Therapierichtungen durch den Gesetzgeber. Dieser akzeptiert seit Jahrzehnten – vermutlich sogar trotz besseren Wissens – einen extrem niederschweligen Zugang der homöopathischen und anthroposophischen Arzneien zum deutschen Markt („sanfte Medizin“) und errichtet gleichzeitig im SGB V eine zu Recht hochschwellige Zugangshürde mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gemäß den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EBM) für alle neuen Wirkstoffe. Wobei nach AMNOG die arzneimittelrechtliche Zulassung alleine nicht ausreicht, um am Markt erfolgreich zu werden, sondern vor allem ein klinisch relevanter Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach EBM-Kriterien belegt werden muss.

Angeblich befürworten 70 % der Bevölkerung milde, natürliche und „chemiefreie“ Therapien. Alle Parteien des Deutschen Bundestages haben sich vor der Bundestagswahl 2013 mehr oder minder deutlich dafür ausgesprochen, die historisch gewachsene Rechtslage zugunsten der alternativen Therapierichtungen nicht zu ändern. Man bleibt in der Tradition bisheriger Entscheidungen der Vorgängerparlamente, die aus wahltaktischen Gründen immer einen Schutzschirm über die „besonderen Therapierichtungen“ aufgespannt haben.

Der besondere Reiz in der Lektüre dieses Buches liegt vor allem darin zu erfahren: „Why smart people believe in stupid things?“ Denn es ist für einen wissenschaftlich ausgebildeten Arzt beunruhigend zu erkennen, dass es überwältigende Belege dafür gibt, mit welchem Humbug nicht nur in Deutschland unter dem Label „sanfte Medizin“ Geld verdient wird.

Und es ist bedrückend zur Kenntnis nehmen zu müssen, dass die Apologeten dieser Mythen vom Fortschritt durch das Zeitalter der Aufklärung eines Immanuel Kant bisher nichts verspürt haben. Obwohl es ohne dieses Zeitalter überhaupt keinen Fortschritt in allen Wissenschaften gäbe.

Das ist nicht alleine durch eine sarkastische römische Sentenz: „mundus vult decipi, ergo decipiatur“^{*} erklärlich, sondern auch den therapeutischen Placeboeffekten der alternativen Therapierichtungen geschuldet. Schmachte fordert deswegen ganz berechtigt, dass neben der Aufklärung über evidenzbasiertes medizinisches Wissen die dringende Notwendigkeit besteht „die Erwartungen und Gefühle von Kranken in Erfahrung zu bringen“. Ein gewiss mitentscheidender Punkt, der in der Zeitnot des Berufsalltags eines Schulmediziners gerne mal vergessen wird. Während der homöopathisch tätige Arzt genau an diesem notleidenden Punkt der Arzt-Patienten-Beziehung ansetzt.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

^{*} „Die Welt will betrogen sein, darum sei sie betrogen“; hergeleitet aus einem alten römischen Rechtsgrundsatz.

Dr. Jürgen Bausch
Ehrevorsitzender der
Kassenärztlichen Vereinigung Hessen, Frankfurt/Main
juergen.bausch@gmx.de

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Schwere Sepsis nach parenteraler Gabe von Vitamin C

Zusammenfassung

Ein 38-jähriger, sonst gesunder Patient erhielt wegen angeblicher Infektneigung Vitamin C intravenös und entwickelte kurz danach das Bild einer schweren Sepsis mit beginnendem Multiorganversagen. Höchstwahrscheinlich führte eine mikrobielle Verunreinigung des Medikaments zu diesem lebensbedrohlichen Bild. Da jede parenterale Gabe mit Risiken für den Patienten verbunden ist, sollte die Indikationsstellung entsprechend streng erfolgen.

Paulides, M.

Kern, W. V.

Abstract

A 38-year-old, otherwise healthy patient received intravenous Vitamin C for alleged susceptibility to infections. Shortly after administration the patient developed severe sepsis with signs of multiorgan failure. Most likely a microbial contamination of the medicine led to this life-threatening presentation. As every parenteral administration is associated with potential risk for the patient, the indication should be given strictly.

Intravenöse Vitamin-C-Formulierungen sind zugelassen für die Substitution bei parenteraler Ernährung und für die Behandlung einer Methämoglobinämie im Kindesalter (1). Außerhalb dieser Indikationen sollte eine besonders strenge Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden, da jede parenterale Medikamentengabe auch ein gewisses Gefahrenpotenzial birgt.

Fallbeispiel aus dem Spontanmeldesystem (AkdÄ-Nr. 158330)

Ein 38 Jahre alter Patient wird von seinem Hausarzt wegen angeblicher Infektneigung mit Vitamin C 1000 mg i.v. als Kurzinfusion über 30 Minuten behandelt. Der Patient hat außer einer chronischen Cephalgie mit gelegentlicher Ibuprofen-Einnahme keine Vorerkrankungen und keine Dauermedikation.

Eine halbe Stunde nach der Applikation entwickelte der Patient Übelkeit mit Erbrechen, Kopfschmerzen und Schüttelfrost sowie ein Hauterythem an Gesicht und Thorax und injizierte Skleren und Konjunktiven. Er meldete sich in einer Rettungsstelle und wurde in einer internistischen Klinik stationär aufgenommen. Auf der peripheren Station zeigte der Patient hohe Körpertemperatur, Hypotonie und in der Biochemie u. a. pathologische Nieren- und Leberwerte (GFR 43 ml/min, Kreatinin 153 µmol/l, Harnstoff 13,03 mmol/l, Bilirubin gesamt 99,3 µmol/l, Bilirubin direkt 29,7 µmol/l, ASAT 5,8 µkat/l, ALAT 9,4 µkat/l, γ-GT 3,35 µkat/l, CRP 91 µmol/l, Leukozyten 17.600/µl (Neutrophile 97,3%), Thrombozyten 114 Tsd./µl), sodass bei Hinweisen auf beginnendes Multiorganversagen und Kreislaufinsuffizienz eine Verlegung auf die internistische Intensivstation erfolgen musste. Dort stabilisierte sich der Patient anschließend unter intensiver Flüssigkeitszufuhr und Antibiotikatherapie – ohne Einsatz von Katecholaminen. Im Verlauf entwickelte der Patient rechtsseitige Oberbauchschmerzen. In der Sonographie zeigte sich das Bild einer akalkulösen Cholezystitis, wahrscheinlich als Folge der stattgehabten Sepsis. Nach deutlicher

Besserung des Allgemeinzustandes konnte der Patient am fünften Tag auf die periphere Station zurückverlegt werden. Dort klagte er bei weiterhin bestehender Hyperbilirubinämie über Juckreiz, welcher mit Dimetinden und Cholestyramin behandelt wurde. Nach insgesamt zwei Wochen konnte der Patient entlassen werden.

Mit Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei diesem Fall um einen sogenannten Toxinschock, d. h. um eine mikrobielle Verunreinigung (Endo- und/oder Exotoxine bzw. Zellwandkomponenten) im Rahmen der Herstellung, Zubereitung oder Verabreichung der Infusion. Infrage kommen sehr unterschiedliche Mikroorganismen. Leider gelang im vorliegenden Fall kein Erregernachweis. Fälle einer solchen sogenannten Infusatsepsis sind in der Literatur beschrieben (2-5), auch in Assoziation mit einer Vitamin-C-Injektion (6). Oft sind es „ungewöhnliche“ gramnegative Bakterien (wie *Serratia*, *Enterobacter* oder *Pseudomonas*), die im Rahmen der Zubereitung einer Infusionslösung diese kontaminieren und dann einen hohen Endotoxingehalt des Infusats verursachen. Bei Verabreichung solch einer Lösung kann es dann – wie im beschriebenen Fall – zum „septischen“ Schock innerhalb kurzer Zeit kommen.

Neben Befolgung der notwendigen hygienischen Maßnahmen zur Vermeidung solcher Fälle, ist es wichtig, die Indikation für jegliche invasive Maßnahmen im Rahmen der Risikominimierung streng zu stellen.

Fazit für die Praxis

Jede invasive Maßnahme birgt Risiken für den Patienten, insbesondere auch durch Medikationsfehler. Vor allem bei Anwendungen von Medikamenten im Off-Label-Bereich sollte eine strenge Risiko-Nutzen-Abwägung statt-

finden. Die Haftung liegt bei Off-Label-Anwendung beim Arzt. Es sollten – falls möglich – evidenzbasierte Therapien zur Anwendung kommen.

Literatur

- 1 Wörlag Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Vitamin C 1000 Injektionslösung". Stand: Mai 2014.
- 2 Frean JA, Arntzen L, Rosekilly I, Isaäcson M: Investigation of contaminated parenteral nutrition fluids associated with an outbreak of *Serratia odorifera* septicaemia. *J Hosp Infect* 1994; 27: 263-273.
- 3 Benito N, Mirelis B, Luz Gálvez M et al.: Outbreak of *Pseudomonas fluorescens* bloodstream infection in a coronary care unit. *J Hosp Infect* 2012; 82: 286-289.
- 4 Macia AE, Huertas M, de Leon SP et al.: Contamination of intravenous fluids: a continuing cause of hospital bacteremia. *Am J Infect Control* 2010; 38: 217-221.
- 5 Held MR, Begier EM, Beardsley DS et al.: Life-threatening sepsis caused by *Burkholderia cepacia* from contaminated intravenous flush solutions prepared by a compounding pharmacy in another state. *Pediatrics* 2006; 118: e212-215.
- 6 Engelhart S, Saborowski F, Krakau M et al.: Severe *Serratia liquefaciens* sepsis following vitamin c infusion treatment by a naturopathic practitioner. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3986-3988.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

PD Dr. med. Marios Paulides, Berlin
marios.paulides@akdae.de

Prof. Dr. med. Winfried V. Kern, Freiburg
kern@if-freiburg.de

Aus der Praxis – für die Praxis

Hilfe für Ärzte mit Abhängigkeitserkrankungen

(Das Suchtinterventionsprogramm der Ärztekammer Hamburg)

Zusammenfassung

Aufgrund der hohen beruflichen Belastung sind auch Ärzte suchtgefährdet. Scham des „Heilers“ und Ängste um Beruf und Approbation führen zu einer eingeschränkten Bereitschaft, sich und anderen die Sucht als Krankheit einzugestehen. So kommt die Entdeckung meist von außen, z. B. durch Patienten, Kollegen oder Apotheken. Die Hamburger Ärztekammer bietet (in Absprache mit den Landesbehörden) ein zeitlich und inhaltlich strukturiertes Programm, in dem nach Entgiftung Schritte zur Reintegration und beruflicher Festigung etabliert sind. Drei Viertel der erstmalig Betroffenen und jedem sechsten Arzt im Rückfall kann so unter Erhalt von Approbation und Arbeitsplatz geholfen werden.

Kieckbusch, D.

Abstract

High professional workload puts physicians at risk for substance abuse and addiction. Shame and fear regarding occupation and license lead to a limited readiness to admit the addiction. Thus the discovery comes mostly within the professional setting or pharmacies. The Hamburg Council of Physicians offers a structured program (in arrangement with the authorities), in which after detoxification steps are taken for the personal and professional reintegration. Three quarters of newly diagnosed physicians and every sixth relapsed physician can be treated under preservation of license and workplace.

Schwierige Gratwanderung

„Häufige Anforderung von Midazolam-Ampullen in der Apotheke“, „Verdacht eines Mitarbeiters, dass der Arzt sich regelmäßig Tramadol spritzt“, „Rezepte über Morphin und Pethidin als Praxisbedarf“ – Wenn die Ärztekammer Hinweise auf Medikamentenmissbrauch erhält oder über auffälliges Verschreibungsverhalten und ungewöhnliches Verhalten in der Öffentlichkeit benachrichtigt wird, wird die Kammer von sich aus tätig und nimmt Kontakt zu dem Arzt oder der Ärztin auf. Nicht selten stellt sich nach internistischen und suchtmmedizinischen Untersuchungen heraus, dass eine Medikamentenabhängigkeit vorliegt. Das ist das Ende eines oft langen Weges, der zugleich einen Neubeginn darstellt.

Ähnlich ist die Situation bei Alkoholabusus. Hier kann beispielsweise ein Verkehrsdelikt, über das die Ärztekammer von der Justizbehörde informiert wird, zur Folge haben, dass die Ärztekammer dem Verdacht eines Alkoholabusus nachgeht.

Druck und Anreiz

Hilfe bietet das Suchtinterventionsprogramm der Ärztekammer Hamburg. Seit mehr als 20 Jahren hat sich aus der Beobachtung von Einzelfällen heraus eine strukturierte Intervention entwickelt. Ziel ist die Wiederherstellung und der Erhalt der Arbeitsfähigkeit der Ärzte. Zugleich muss die Kammer aber zuallererst dem berechtigten Schutzinteresse des Patienten gerecht werden. Viele süchtige Ärzte fürchten im Fall ihrer Entdeckung den Ent-

zug ihrer Approbation. Unter welchen Umständen aber Approbationen entzogen werden, ist abhängig vom Behandlungserfolg und hier insbesondere von der Frage, wie zuverlässig und wie compliant der Arzt (als Patient) ist. Das Wichtigste ist, das Wohl der Patienten zu schützen. Es muss daher sichergestellt sein, dass ein Arzt mit einer unbehandelten Sucht keine Patienten therapiert. Ob eine suchtttherapeutische Intervention erforderlich ist, hängt von vielen Einzelfaktoren ab. Es gilt, zunächst eine Indikation zu stellen – im Zweifel erfolgt dies mit Hilfe einer suchtmmedizinischen Begutachtung. Zeigt sich ein Arzt-Patient aber kooperativ und macht eine stationäre Entgiftung und eine Entwöhnung, dann lernt er dort in der therapeutischen Analyse, seine Sucht zu beherrschen und eine dauerhafte Abstinenz zu erreichen. Wenn er diese Perspektive erreicht hat, kann er auch Patienten behandeln. Das ist das Ziel des Programms.

Will sich jemand trotz manifester Sucht aber nicht in Behandlung begeben, bricht die Therapie ab oder hält sich nicht an die Vereinbarungen des Programms, dann wird die zuständige Behörde die Approbation sehr wahrscheinlich ruhen lassen oder entziehen.

Wie schwierig diese Gratwanderung ist, zeigt die Suchterkrankung einer Anästhesistin. Hier war es die Apotheke, die die Ärztekammer über einen etwaigen Medikamentenmissbrauch informiert hat. Anna S. begleitet als Anästhesistin ambulante Operationen. Sie fühlt sich von den Anforderungen in der Praxis erdrückt – insbesondere, da sie alle Entscheidungen allein zu treffen hat. Versagensängste kommen hinzu – aber Kollegen und Mitarbeiter dürfen nichts merken. Der Schritt zu einigen Tropfen Tilidin ist klein. Sie merkt, dass sie ruhiger wird, dass der berufliche Alltagsstress zunächst besser zu bewältigen ist. Doch es bleibt nicht bei den wenigen Tropfen; sie fängt an, sich zusätzlich Fentanyl zu spritzen: Die Einstichstellen sind sichtbare Zeichen des sich steigenden Betäubungsmittelmissbrauchs. Dazu sucht sie verschiedene Apotheken auf, besorgt sich Tilidin auf Privatrezept. Manchmal gibt es Rückfragen: Warum die große Menge? Als Erklärung nennt sie schwer objektivierbare Schmerzsymptome wie migräneartigen Kopfschmerz. Eine Apotheke, die sich über die großen Mengen der Fentanylbestellung wundert, informiert schließlich die Ärztekammer. Die handelt sofort – noch am selben Tag soll die Ärztin zu einem Treffen in die Kammer kommen, bei dem sie mit dem Verdacht konfrontiert wird. Sie gesteht ihre Sucht ein – nach zwei Jahren der Odyssee begibt sie sich in Behandlung.

Oft dauert es sehr lange – auch weit mehr als zwei Jahre – bevor sich der Betroffene in Behandlung begibt. Denn das Selbstverständnis des Arztes ist oft ein anderes: Während gemeinhin der Substanzmissbrauch von Alkohol oder Medikamenten als Erkrankung akzeptiert wird, gibt es für Ärzte fast unüberwindliche Hürden in der Annahme der eigenen Patientenrolle. Das ist der Grund, warum oft erst spät Hilfe gesucht wird. „Leider meist sehr spät“, so Dr. Klaus Beelmann, der als Geschäftsführender Arzt der Ärztekammer für das Suchtinterventionsprogramm verantwortlich ist. Denn durch das Selbstverständnis des „unverwundbaren Helfers“ dauere es bei Ärzten oft länger, bis Hilfe gesucht werde. Oft sind die Finanzen schon in Schieflage oder es gibt familiäre Auseinandersetzungen und andere Auffälligkeiten, sodass sich Dritte an die Kammer wenden. Die Angst vor Aufdeckung ist groß und bedroht die Existenz: Der Arbeitsplatz, die Approbation sind in Gefahr, Regresse oft die Folge. Dabei glaubt der Arzt meist, sich selbst gut unter Kontrolle

zu haben. Die Substanzwirkung vertieft diese Tendenz zur Einschränkung des Kritikvermögens. Der Arztberuf stellt hohe Anforderungen – das kann zur Überschätzung der eigenen Kräfte und zur chronischen Überforderung führen. Dass die reale ärztliche Persönlichkeit erschöpfbar bleibt, wird daher meist verdrängt.

Strukturierte Intervention über zwei Jahre

Das Interventionsprogramm hat einen strukturierten Ablauf mit drei Phasen: Klärung, Therapie und Nachsorge. In Hamburg beginnen bis zu sechs Ärzte jedes Jahr neu mit einer Intervention. In der Klärungsphase – sie dauert rund eine bis vier Wochen – werden Gespräche mit dem Betroffenen geführt. Die Ärzte sind meist in einem desolaten Zustand, intoxikiert, oft auch aggressiv. Deshalb ist es notwendig, eine Gesprächsatmosphäre zu schaffen, in der Abwehr und Aggression aufgefangen werden. In nahezu allen Fällen kann das Bestehen einer Abhängigkeitserkrankung deutlich gemacht werden. Kommt man nicht zu diesem Einvernehmen, versucht Dr. Beelmann Betroffene zu überzeugen, durch Untersuchungen objektive Ergebnisse für beide Seiten zu erhalten und so den bestehenden Verdacht auf eine Suchterkrankung zu bestätigen oder zu entkräften.

In der etwa zwei Monate dauernden zweiten Phase findet die Entgiftung – meist übernommen von der Krankenversicherung – und Entwöhnung in einer Suchtklinik statt. Die Kammer hilft bei der Auswahl und unterstützt bei der Organisation der Praxisvertretung. Sie spricht mit dem Versorgungswerk über die Kostenübernahme der Entwöhnungsbehandlung. In Hamburg übernimmt das Versorgungswerk die Kosten der ersten Entwöhnungsbehandlung, und 50 Prozent der Kosten bei einer eventuell notwendig werdenden zweiten.

In der regelhaft zwei Jahre dauernden Nachsorgephase werden in einer Vereinbarung Maßnahmen festgelegt. Direkt nach dem Klinikaufenthalt verpflichtet sich der Arzt, monatlich eine gutachterliche Untersuchung durchzuführen. Die Kammer führt ebenfalls monatlich mit dem Betroffenen ein Gespräch zur Situation und initiiert Abstinenzkontrollen, auch unangemeldet. Die Kammer behält zudem im Blick, ob die Psychotherapie und die Selbsthilfegruppe regelmäßig besucht werden. Bei Rückfällen muss neu entschieden werden, inwiefern das Suchtinterventionsprogramm weitergeführt werden kann oder ob ein Abbruch notwendig ist. Denn die Gesundheitsbehörde – in Hamburg für Erteilung und Entzug der Approbation zuständig – ist über die Teilnahme am Interventionsprogramm informiert. Das war in den ersten Jahren anders. Inzwischen wird die Durchführung des Interventionsprogrammes gemeinsam gestaltet und approbationsrechtliche Schritte werden nur dann eingeleitet, wenn der Arzt nicht ausreichend mitarbeitet und sich den vereinbarten Auflagen entzieht. Diese Absprachen sichern das Interventionsprogramm rechtlich ab und schaffen eine solide Basis für eine verantwortbare Rückkehr in den Beruf.

Den Erfolg des Suchtinterventionsprogramms statistisch zu bemessen, fällt aufgrund der bislang kleinen Fallzahl schwer. Doch etwa drei Viertel der Betroffenen schaffen es, die Suchtintervention erfolgreich abzuschließen und auch in der Gruppe der Ärzte mit einem oder mehreren Rückfällen kann bei jedem sechsten Arzt ein dauerhafter Therapieerfolg erreicht werden.

Eine Frage, die sich immer wieder aufdrängt, ist die des Umgangs mit einem „Verdacht“. Denn der Gedanke „ich möchte meinen Kollegen nicht verpetzen“ ist noch immer weit verbreitet. Verdachtsfälle werden von Kollegen meist nur genannt, wenn vorher zugesichert wurde, dass der Betroffene nicht erfährt, wer die Kammer informiert hat. „Das ist falsch verstandene Solidarität“, meint Dr. Beelmann, der es aber für den besseren Weg hält, zunächst frühzeitig den Betroffenen selbst anzusprechen und dann erst Kammer oder Vorgesetzte zu informieren. „Der hohe Grad an Verantwortung für die Patienten lässt keinen anderen Weg als den der Konfrontation zu und letztlich sieht der Betroffene das im Nachhinein meist sehr positiv.“

So auch Anna S. Für sie war die Aufdeckung der Sucht wichtig. Sie hat sich in stationäre Behandlung begeben – für vier Monate. Danach schloss sich das engmaschige Nachsorgeprogramm an: Selbsthilfegruppe, Psychotherapie, Kontrolluntersuchungen und regelmäßige Besuche in der Suchtklinik wie auch in der Ärztekammer. Nach einem Rückfall arbeitet sie inzwischen wieder, hat sich aber jetzt für eine Anstellung außerhalb des OPs – mit seiner Nähe zu Suchtstoffen – entschieden.

Fazit für die Praxis

Das strukturierte Interventionsprogramm der Ärztekammer Hamburg führt suchtkranke Ärztinnen und Ärzte an eine therapeutische Chance heran. Hilfe für den Arzt, aber zugleich das Wohl der Patienten zu schützen, ist das Ziel des Programms. Die Ärztekammer

begleitet den Arzt bei den notwendigen Schritten. Die engmaschige Begleitung in der Nachsorgephase ermöglicht den Betroffenen, ihren Beruf weiterhin auszuüben, sofern die Compliance stimmt.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dipl.-Theol. Dorthe Kieckbusch, Ärztekammer Hamburg
gf@aekhh.de

In eigener Sache

Bruno Müller-Oerlinghausen zum 80. – eine herausragende Persönlichkeit mit vielen Talenten*

Vorstand und Geschäftsführung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) übersenden ihrem ehemaligen langjährigen Vorsitzenden, ordentlichen Mitglied und Ehrenmitglied herzliche Glückwünsche zum Geburtstag.

Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Arzt, Klinischer Pharmakologe, renommierter Wissenschaftler auf dem Gebiet der Lithiumtherapie bei bipolaren Störungen, langjähriger Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und nicht zuletzt Musiker – Flötist und stimmungsgewaltiger Bass bei den Singing Shrinks – wird am 7. März 2016 achtzig.

Bruno Müller-Oerlinghausen wurde 1936 geboren. Während des Zweiten Weltkrieges zog er mit seinen Eltern nach Kressbronn am Bodensee, wo sein Vater, Berthold Müller-Oerlinghausen, als Bildhauer tätig war. Noch heute verbringt Bruno Müller-Oerlinghausen



Foto: „Gute Pillen – Schlechte Pillen“ / Jörg Schaaber

mit seiner Familie die Sommermonate in seinem Elternhaus am Bodensee und feiert dort regelmäßig musikalische Feste mit Freunden.

Nach dem Abitur in Hinterzarten studierte er in Göttingen zunächst Psychologie und dann Medizin. An der Freien Universität (FU) Berlin legte er im Jahr 1962 das Staatsexamen ab, erhielt 1964 die Approbation als Arzt und promovierte 1965. Nach seiner Weiterbildung im Bereich der experimentellen Pharmakologie an der Universität Göttingen erhielt er dort 1969 die Venia Legendi im Fach Pharmakologie und Toxikologie und 1971 den Facharzt für Pharmakologie.

Seine mannigfachen Interessen, viele jenseits der Klinischen Pharmakologie, offenbarten sich bereits nach seiner Habilitation, als er 1969 für zwei Jahre als pharmakologischer Experte für die Bundesregierung in Bangkok (Thailand) ärztlich tätig war und ein Labor für die Erforschung der einheimischen Pflanzenmedizin aufbaute. Ab 1971 begann Bruno Müller-Oerlinghausen seine Karriere in der Psychiatrischen Klinik der FU Berlin, erhielt dort 1975 eine Professur für Klinische Psychopharmakologie – die erste in Deutschland –

*Nachdruck aus
BERLINER ÄRZTE, Heft 3/2016.

und leitete über mehrere Jahrzehnte bis zu seiner Emeritierung im April 2001 die Depressionsambulanz (Berliner Lithium Katamnese). Seine klinischen Erfahrungen auf diesem Gebiet mündeten in einer Vielzahl wissenschaftlicher Publikationen.

Einen weiteren Schwerpunkt im beruflichen Leben von Bruno Müller-Oerlinghausen bildet seine Tätigkeit für die AkdÄ, deren erweitertem Vorstand er seit 1983 angehörte und deren Vorsitz er insgesamt 12 Jahre bis 2006 innehatte. Er war verantwortlich für einen neuen Stil in der Vorstandsarbeit, der wesentlich zu einer diskussionsfreudigen sowie kooperativen Tätigkeit der Vorstandsmitglieder und Mitarbeiter der Geschäftsstelle beitrug. Regelmäßig erscheinende Veröffentlichungen mit praxisnahen Informationen zur rationalen Pharmakotherapie – bspw. das Informationsblatt „Arzneiverordnung in der Praxis“, die evidenzbasierten „Therapieempfehlungen“ und das Buch „Arzneiverordnungen“ – erschienen unter ihm neu bzw. wurden konzeptionell weiterentwickelt. Unter seiner Ägide wurden u. a. die Deklaration von Interessenkonflikten eingeführt, Patienteninformationen auf der Basis der „Therapieempfehlungen“ erstellt, wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweise auch für alternative Heilmethoden und Phytopharmaka gefordert sowie Projekte zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit initiiert. Auch in strittigen Fragen zur Arzneitherapie (z. B. „Hormonersatz-Therapie“, suizidogenes Risiko von Antidepressiva) vertrat er stets eine klare – sich im Nachhinein als richtig herausstellende – Position und scheute dabei auch nicht Anfeindungen von Kollegen oder Fachgesellschaften. Die Rolle der AkdÄ als Ansprechpartner und unabhängiger Ratgeber, aber nicht als Kontrollinstanz der Ärzteschaft, lag ihm immer am Herzen.

Bruno Müller-Oerlinghausen hat für seine Verdienste als Arzt und Wissenschaftler zahlreiche Auszeichnungen sowie Ehrungen erhalten. Genannt seien an dieser Stelle nur: der Research Award 2004 der American Foundation for Suicide Prevention, die Ernst-von-Bergmann-Plakette (2006) für seine Verdienste um die ärztliche Fortbildung, die Paracelsus-Medaille (2007) für seine erfolgreiche berufsständische Arbeit und hervorragenden wissenschaftlichen Leistungen sowie die Ehrenmitgliedschaft der AkdÄ (2011).

Bruno Müller-Oerlinghausen ist weiterhin wissenschaftlich aktiv und verfolgt engagiert und konsequent das Ziel einer rationalen, wissenschaftlich begründeten Arzneitherapie – getreu dem Titel eines Vortrags des von ihm geschätzten Max Weber: „Wissenschaft als Beruf“.

BERLINER ÄRZTE und die AkdÄ gratulieren Bruno Müller-Oerlinghausen sehr herzlich zum 80. Geburtstag und wünschen ihm Gesundheit, Glück und für seine vielfältigen Interessen weiterhin ungeminderte Energie und Kreativität.

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
Vorsitzender der AkdÄ

Der Artikel wurde am 7. März 2016 vorab online veröffentlicht.

BfArM im Dialog

Pharmakovigilanz – europäische Entwicklungen und praktische Herausforderungen

Bonn, 26.02.2016, 10.00–17.15 Uhr

Die Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) stellt den Lesern von AVP zwei Vorträge aus dieser Veranstaltung zur Verfügung, die Einblick in die Arbeit der Kommission erlauben mit den Themen:

Das „perfekte“ Schulungsmaterial – Sicht der Ärzteschaft

von Wolf-Dieter Ludwig/Thomas Stammschulte

<http://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/Weitere/2016-bd-1.pdf>

und

Nachverfolgung von UAW-Berichten aus Sicht der AkdÄ

von Thomas Stammschulte

<http://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/Weitere/2016-bd-2.pdf>

AkdÄ

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2016

- *20.04.2016** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer, KV und Akademie für Fortbildung der Ärztekammer Westfalen-Lippe
15.00–18.00 Uhr
Tagungsort: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, Robert-Schimrigk-Straße 4–6, 44141 Dortmund
- 01.06.2016** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Landesärztekammer und der KV Thüringen
14.00–17.00 Uhr
Tagungsort: Kaisersaal Erfurt, Futterstraße 15/16, 99084 Erfurt
Anmeldung über:
<http://www.medizinische-fortbildungstage.org/files/content/Anmeldung/Anmeldeformular.pdf>
- *05.10.2016** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Nordrhein
15.00–18.00 Uhr
Tagungsort: Ärztekammer Nordrhein, Großer Vortragssaal im Hause der Ärzteschaft, Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf
- *22.10.2016** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Sächsischen Landesärztekammer und der KV Sachsen
10.00–13.00 Uhr
Tagungsort: Sächsische Landesärztekammer, Schützenhöhe 16, 01099 Dresden
- *02.11.2016** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV des Saarlandes
15.00–18.00 Uhr
Tagungsort: Kassenärztliche Vereinigung Saarland, Großer Sitzungssaal, Europaallee 7–9, 66113 Saarbrücken
- *09.11.2016** – Fortbildungsveranstaltung im Rahmen der 25. Interdisziplinären Seminar- und Fortbildungswoche in Kooperation mit der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern
13.30–17.00 Uhr
Tagungsort: Yachthafenresidenz „Hohe Düne“, Am Yachthafen 1, 18119 Rostock

Wissenschaftliches Programm: Polypharmakotherapie ■ Arzneimitteltherapie in der Onkologie ■ Fallbeispiele aus dem Spontanmeldesystem ■ Lipidtherapie ■ Pharmakotherapie im höheren Lebensalter ■ Neue Arzneimittel – ein Überblick ■ Schmerztherapie ■ Medikationsfehler

Als Fortbildungsveranstaltungen anerkannt; *die Teilnahme ist kostenlos.

Auskunft und Organisation:

Karoline Luzar
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
Tel.: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555
E-Mail: Fortbildung@akdae.de, www.akdae.de



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

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

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

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

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
 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

