



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 43 – Ausgabe 3

Juli 2016

DAS AKTUELLE THEMA

Ernährung (z. B. FODMAP-Diät) in der Behandlung des Reizdarmsyndroms	120
Off-Label-Use im Behandlungsalltag	127
Kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakotherapie – Was sollten Kinder- und Hausärzte davon wissen?	133

THERAPIE AKTUELL

Rheumatoide Arthritis (RA): Frühe Diagnose und Therapie sind entscheidend	137
Neues zur Akuttherapie des Hirninfarkts 2016: Thrombolyse und/oder mechanische Rekanalisation?	144
Akuter Harnwegsinfekt bei Frauen: Antibiotikum oder NSAR?	148

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Tolvaptan bei Zystennierenerkrankungen	152
Erhöhen Protonenpumpeninhibitoren das Risiko einer Demenzentwicklung bei älteren Menschen?	156

NEUE ARZNEIMITTEL

Alirocumab (Praluent®) (frühe Nutzenbewertung)	158
------------------------------------------------	-----

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Vergiftung durch Naphazolin-Nasentropfen bei einem 15 Monate alten Kind	161
Thrombozytopenie unter Behandlung mit Saxagliptin	163
Amygdalin: Ursache einer Panzytopenie und demyelinisierender Polyneuropathie?	166
Rhabdomyolyse unter Levetiracetam	168

IN EIGENER SACHE

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ 2016	170
-------------------------------------------	-----

Das aktuelle Thema

Ernährung (z. B. FODMAP-Diät*) in der Behandlung des Reizdarmsyndroms

Zusammenfassung

Das Reizdarmsyndrom ist eine häufige, chronische Erkrankung, deren Symptome multifaktoriell begründet sind. Eine Beeinflussbarkeit der Symptome durch Diät ist seit Längerem bekannt. In letzter Zeit wird – vor allem in der Laienpresse – eine Low-FODMAP-Diät propagiert, bei der konsequent Mehrfach- und Einfachzucker und Zuckeralkohole ausgelassen werden. Anhand der publizierten randomisierten Studien wird diese diätetische Behandlungsoption bewertet.

Ockenga, J.

Abstract

Irritable bowel syndrome is a common chronic illness with symptoms of multifactorial origin. Dietary measures are a long-known option for tempering symptoms. Lately, a low FODMAP diet, which strictly avoids polyvalent and monovalent carbohydrates and carbohydrate alcohols, has been propagated as a remedy – particularly in the lay press. In this article, this dietary treatment option is discussed on the basis of published randomised study results.

Beschwerden einer funktionellen Darmerkrankung (Reizdarm) finden sich häufig in der Allgemeinbevölkerung. Schätzungen gehen von einer Gesamtzahl von ca. 20 Mio. Personen mit Symptomen des unteren Gastrointestinaltraktes in Deutschland aus (1). Ca. 30 % (7 Mio.) suchen aufgrund dieser Beschwerden einen Arzt auf, und bei 40 % von dieser Gruppe (3 Mio.) liegt letztendlich ein Reizdarm vor, wobei mehr Frauen als Männer betroffen sind.

Die Krankheit des Reizdarmsyndroms (RDS; Irritable Bowel Syndrome/IBS) liegt vor, wenn alle drei Punkte erfüllt sind (1):

1. Es bestehen chronische, d. h. länger als drei Monate anhaltende Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
2. Die Beschwerden sollen begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt, und so stark sein, dass die Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird.
3. Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

Die Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms ist nicht vollständig geklärt. Es scheinen verschiedene Faktoren eine Rolle zu spielen und in einem ähnlichen Symptomenbild zu münden. Zu nennen ist hier u. a. eine intestinale Hypersensitivität, gestörte Barrierefunktionen der Mukosa, veränderte Motilität, Veränderungen im intestinalen Mikrobiom und immunologische Faktoren (subklinische Inflammation) (1). Folglich gibt es auch keine

* FODMAP:
Fermentable Oligosaccharides,
Disaccharides, Monosaccharides
and Polyols;
deutsch: „fermentierbare Oligo-,
Di- und Monosaccharide sowie
Polyole“

einheitliche, für alle Patienten geltende Behandlungsstrategie. Die Therapie zielt auf Symptommilderung, eine kausale Behandlung gibt es bislang nicht.

Nahrungsmittelunverträglichkeiten (abzugrenzen von Nahrungsmittelallergien) werden von vielen Betroffenen angegeben. Daraus entsteht u. a. der Ansatz, dass durch eine spezielle Ernährungsweise die Erkrankung positiv beeinflusst werden kann.

- (i) Es gibt keine spezielle Ernährung (Diät) in der Prävention oder kausalen Therapie eines Reizdarmes.
- (ii) Es gibt keine spezielle Diät, die für alle Patienten geeignet ist.
- (iii) Es gibt aber durchaus individuelle Ernährungsempfehlungen, die sich an den Symptomen orientieren und dadurch eine Besserung der Beschwerden erreicht werden kann.

In diesem Kontext wird aktuell besonders die sogenannte FODMAP-Diät propagiert, die im Folgenden näher betrachtet werden soll.

FODMAP-Diät

Vergärbare Mehrfachzucker (z. B. Laktose, Stärke), Einfachzucker (wie Fruktose/Fruktzucker) und Zuckeralkohole (Süßstoffe) werden unter dem aus den englischen Anfangsbuchstaben dieser Substanzen zusammengesetzten Akronym FODMAP zusammengefasst. FODMAP steht für „Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols“. Wie diese einzelnen Substanzen Beschwerden hervorrufen können, ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Interessanterweise wurde die FODMAP-Diät ursprünglich für Patienten mit CED konzipiert, findet jetzt aber Anwendung insbesondere bei Patienten mit Reizdarmsyndrom.

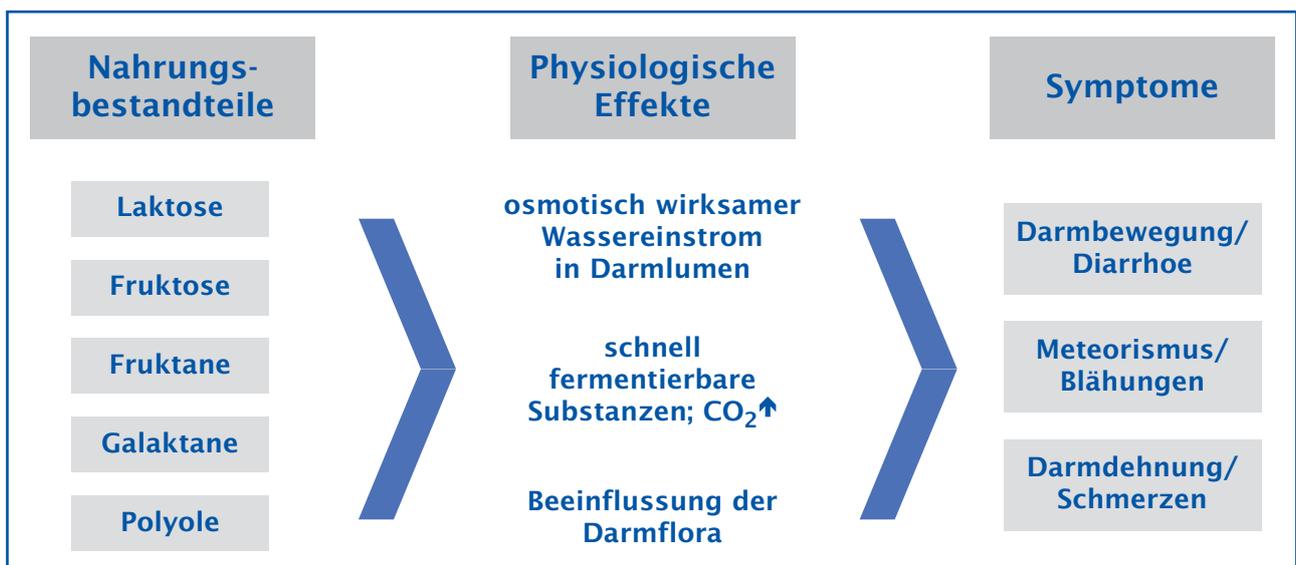


Abbildung 1: Mögliche negative Effekte von Kohlenhydraten (vergärbaren Mehrfachzuckern; FODMAP) in der Ernährung

Bei der FODMAP-Diät handelt es sich im Wesentlichen um eine Kohlenhydrat-Reduktions-/Eliminationsdiät (3). Wie bereits oben im Text dargestellt, werden hier die vergärbaren Kohlenhydrate wie Mehrfachzucker, Einfachzucker (wie Fruktose/Fruktzucker),

Doppelzucker (Laktose/Milchzucker) und Zuckeralkohole (Süßstoffe) vermieden. Die kurzkettigen Kohlenhydratverbindungen wie Fruktose, Fruktane, Laktose, Galaktose sowie die Zuckeraustauschstoffe Xylit, Sorbit und Maltit bewirken u. a. einen vermehrten osmotischen Einstrom von Flüssigkeit in den Darm und können so Diarrhoen auslösen.

Tabelle 1: Beispiele für Nahrungsmittel mit hohem und niedrigem FODMAP-Gehalt*

hoher FODMAP-Gehalt	niedriger FODMAP-Gehalt
pflanzliche Nahrungsmittel	
Artischocken	Bohnenkeimlinge
Spargel	Kopfsalat
Zuckererbsen	Spinat
Kohl	Karotten
Zwiebeln, Knoblauch	Grün von Frühlingzwiebeln
Schalotte	Schnittlauch
Lauch / Porree	Gurke
Zwiebel- u. Knoblauchpulver	Aubergine
Blumenkohl	Tomaten
Pilze	Kartoffeln
Kürbis	Esskastanien
grüner Pfeffer	< 1/2 Tasse: Süßkartoffeln, Brokkoli, Rosenkohl, Fenchel
Getreide	
Weizen	Reis
Roggen	Hafer, Haferkleie
Gerste	Quinoa
Dinkel	Mais
	glutenfreies Brot, Pasta oder Gebäck
Hülsenfrüchte	
Kichererbsen	Tofu
Kidney-Bohnen, gekochte Bohnen	Erdnüsse
Linsen	< 1/3 Tasse grüne Erbsen
Obst	
Äpfel, Birnen	Banane
Himbeeren, Brombeeren	Heidelbeere, Blaubeere, Erdbeere
Wassermelone	Kantalupe (Melonenart), süße Melone
Nektarinen, Pfirsiche, Aprikosen	Grapefruit, Zitronen
Pflaumen, Zwetschken	Kiwi
Mango, Papaya	Ananas
Dattelpflaumen	Rhabarber
Orangensaft / eingemachte Früchte	< 1/4 Avocado
große Portionen jeglicher Früchte	< 1 Teelöffel Trockenfrüchte (reife Früchte bevorzugen, weniger reife enthalten mehr Fruktose)

* Die Auflistung ist nicht vollständig. Weitere Informationen z. B. unter:

- <https://www.dge.de/presse/pm/essen-und-trinken-beim-reizdarmsyndrom/>
- MONASH University – Medicine, Nursing and Health Sciences:
<http://www.med.monash.edu/cecs/gastro/fodmap/low-high.html>

Kommen diese Kohlenhydratverbindungen vermehrt in den Dickdarm, entsteht durch den dort stattfindenden bakteriellen Abbau zusätzlich eine vermehrte Gasbildung (Meteorismus). Darüber hinaus erfolgt aber durch die Auswahl der FODMAP-armen Nahrungsbestandteile auch eine Reduktion von Weizen und damit von Gluten, welches unter dem Aspekt der neuerdings verstärkt in den Blick geratenen Glutensensitivität einen weiteren Wirkmechanismus darstellen könnte.

Tabelle 1 gibt einen Eindruck, wie stark eine strenge FODMAP-Diät das Spektrum der erlaubten Nahrungsmittel einschränkt und damit auch die Einhaltung der Diät erschwert. Nach einer anfänglichen zwei- bis vierwöchigen strikten Einhaltung der Diät soll dann die individuelle Einführung einzelner Lebensmittel unter Dokumentation des Effektes festgehalten werden und somit letztendlich ein individueller, möglichst vielfältiger Speiseplan erstellt werden. Ziel sollte es sein, mit möglichst geringer Einschränkung eine akzeptable klinische Symptomatik zu erreichen.

Die Ernährung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Zusammensetzung und Funktion der intestinalen Mikrobiota (Darmbakterien) (4). Faktoren sind hierbei der Anteil der Kohlenhydrate, bestimmte Fette und deren Abbauprodukt Butyrat und der Anteil der Ballaststoffe, die von den Bakterien im Dickdarm als Hauptquelle ihres Energiestoffwechsel genutzt werden. Damit scheinen weitere mögliche Wirkmechanismen, aber auch potenzielle Risiken der Low-FODMAP-Diät identifiziert zu sein.

Aktuelle Studienlage zur Low-FODMAP-Diät

In einigen retrospektiven und unkontrollierten Studien, aber mittlerweile auch in vier randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wurde gezeigt, dass eine Low-FODMAP-Diät bei Reizdarmpatienten subjektive Beschwerden reduziert (siehe Tabelle 2) (5-7;9):

- In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Cross-over-Design fand sich unter einer Low-FODMAP-Diät verglichen mit einer typischen (hier: australischen) Ernährung eine Verbesserung der Symptome (Schmerzen, Völlegefühl, Flatulenz) der Reizdarmpatienten im Vergleich zu der Standardernährung (5).
- In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie verglichen Ong et al. (6) den Effekt einer FODMAP-reichen mit einer FODMAP-armen Ernährung (50 g versus 9 g fermentierbare Kohlenhydrate pro Tag). Patienten mit Reizdarmsyndrom litten unter der FODMAP-reichen Diät verstärkt an gastrointestinalen Symptomen und fühlten sich träge.

Beide Studien zeigten somit eine Wirksamkeit der FODMAP-Diät. Aufgrund des sehr kurzen Studiendesigns kann hieraus jedoch nicht auf die Wirksamkeit und die Umsetzbarkeit im Lebensalltag rückgeschlossen werden. Diese Lücke schließt die Studie von Staudacher et al. (7). In einer retrospektiven Arbeit analysierte er den Effekt einer Ernährungsberatung bei Probanden mit dem Reizdarmsyndrom hinsichtlich Low-FODMAP-Diät. Nach vier Wochen Diät zeigten 68 % der Probanden, welche eine Ernährungsberatung erhielten, eine Linderung der Symptome Blähungen, Flatulenz, Abdominalschmerzen, plötzlichem Stuhldrang und veränderter Stuhlkonsistenz, wohingegen in der Kontrollgruppe unter gewöhnlicher Diät nur 23 % der Patienten eine Besserung berichteten.

Auch bereits bevor die FODMAP-Diät in den Fokus gestellt wurde, gab es **allgemeine Ernährungsempfehlungen für Patienten mit Reizdarmsyndrom** (Britische Guideline (8)).

Diese umfassen u. a. folgende Punkte:

- (i) regelmäßige Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten
- (ii) Vermeiden von übermäßigen Essensmengen
- (iii) reduzierte Fettaufnahme
- (iv) verminderte Zufuhr von blähenden Substanzen
(z. B. Bohnen, Zwiebeln)
- (v) Vermeiden von Süßstoffen und Softdrinks (vi) und eine über den Tag verteilte Zufuhr von Ballaststoffen.

Diese Diät Empfehlung betont vor allem, wie und wann gegessen wird und weniger was gegessen wird.

In einer aktuellen, randomisierten kontrollierten Studie konnte in einem alltagsnahen Studiendesign kein signifikanter Unterschied einer Low-FODMAP-Diät im Vergleich zu diesen konventionellen Empfehlungen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom gezeigt werden (9): Eingeschlossen wurden Reizdarmpatienten mit einem IBS-SSS-Score-Wert von > 175 Punkte (IBS-SSS: in Studien häufig verwendeter, validierter, vierseitiger Fragebogen zu Häufigkeit und Ausprägung verschiedener Symptome bei Reizdarmsyndrom).

Tabelle 2: Relevante Studien zum Effekt einer reduzierten FODMAP-Diät zur Symptomkontrolle bei Patienten mit Reizdarmsyndrom

Autoren	Einschlusskriterien	N	Beobachtungszeit	Studien-design	Intervention	Effekt Low-FODMAP
Ong et al. (6) (Australien)	Rome-III-Kriterien	15 vs. 15	2 Tage	randomisiert, einzeln verblindet, cross-over	red. FODMAP (9 g/Tag) vs. Kontrolle (FODMAP 50 g/Tag)	weniger abdominale Beschwerden (Schmerz, Meteorismus, Flatulenz nach Likert-Skala; p = 0,002)
Halmos et al. (4) (Australien)	Rome-III-Kriterien	30 vs. 30	21 Tage	randomisiert, kontrolliert, einzeln verblindet, cross-over	red. FODMAP (3,05 g/Tag) vs. Kontrolle (FODMAP 23,7 g/Tag)	Verbesserung des Reizdarm Symptome (Visuelle Analogskala; p = 0,001)
Pedersen et al. (10) (Denmark)	Rome-III-Kriterien	42 vs. 41 vs. 40	42 Tage	randomisiert, unverblindet, kontrolliert	red. FODMAP vs. Probiotika (Lactobacillus rhamnosus) vs. Standardernährung	Verbesserung des Reizdarm-Schweregrad-Score (IBS-SSS) gegenüber Probiotika und Standard, keine Verbesserung des Reizdarm-Lebensqualitäts-Score
Böhn et al. (9) (Schweden)	Rome-III-Kriterien	38 vs. 37	28 Tage	multizentrier, randomisiert, parallel, einzeln verblindet	red. FODMAP (3,8 g/Tag) vs. individuelle Diät (FODMAP 13,5 g/Tag)	gleichwertige Verbesserung des Reizdarm-Schweregrad-Score in beiden Gruppen (p = 0,62)
Staudacher et al. (7) (Großbritannien)	klinisch (NICE-Kriterien)	43 vs. 39	56–168 Tage	Beobachtungsstudie, nicht randomisiert	red. FODMAP vs. Reizdarmdiättempfehlungen (NICE*)	stärkere Verbesserung der Symptome außer Opstipation und Diarrhoe (Likert-Skala; p < 0,05)

*NICE: National Institute for Health and Care Excellence

Der mittlere IBS-SSS-Wert lag bei 318 ± 67 und 302 ± 64 . Eine signifikante Verbesserung der Symptomatik wurde definiert als eine Verbesserung des IBS-SSS-Score um > 50 Punkte. 50 % der 38 Patienten in der Low-FODMAP-Diät und 46 % der 37 Patienten mit der traditionellen Diät erreichten nach vier Wochen eine signifikante Verbesserung (77 ± 110 vs. 65 ± 84 ; $p = 0,62$). Fünf Patienten in der Low-FODMAP- und drei Patienten in der traditionellen Diätgruppe hatten die Studie vorzeitig abgebrochen. Bemerkenswert ist, dass in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der Kalorienaufnahme, aber auch der Proteinaufnahme zu beobachten war.

Die vorliegenden Studiendaten belegen, dass eine Low-FODMAP-Diät, aber auch eine Ernährungsumstellung basierend auf bisherigen traditionellen Empfehlungen geeignet sind, bei einem Teil der Patienten mit Reizdarm eine Verbesserung der Symptomatik zu bewirken. Eine **individualisierte Ernährungsberatung** sollte zunächst auf den traditionellen Empfehlungen basieren und die Low-FODMAP-Diät als therapeutische Option bei unzureichendem Ansprechen anbieten.

Zu beachten ist, dass jede Art einer besonderen – von einer leichten Vollkost abweichenden – Ernährung und insbesondere eine weiterreichende spezifische Eliminationsdiät das Risiko einer Fehlernährung (z. B. Mangel an Makro- und Mikronährstoffen) beinhaltet; dies wurde auch für die FODMAP-Diät beobachtet (9).

Es ist daher zu empfehlen, länger dauernde Ernährungsmodifikationen/Diäten unter Beratung einer entsprechenden Ernährungsfachkraft (z. B. Diätassistentin oder Ernährungsberatung) durchzuführen. Diese sind auch in der Lage, Mangelsituationen vorzubeugen und zusätzlich auf versteckte, nicht gewünschte Nahrungsbestandteile hinzuweisen und damit den Effekt einer Modifikation zu verbessern.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fazit für die Praxis

Eine kausale Therapie des Reizdarmsyndroms gibt es bislang nicht. Eine Ernährungsumstellung hat das Potenzial, eine symptomatische Besserung zu erreichen. So ist eine Low-FODMAP-Diät geeignet, bei einem Teil der Patienten Symptome eines Reizdarmsyndroms günstig zu beeinflussen. Dies erreicht man aber auch durch konventionelle Ernährungsempfehlungen, die in

Bezug auf „erlaubte“ Nährstoffe oftmals weniger restriktiv sind. Eine individualisierte und qualifizierte Ernährungsberatung unter Berücksichtigung der Lebenssituation ist sinnvoll. Restriktive Diäten wie Low-FODMAP sollten wegen des Risikos von Mangel nicht über einen längeren Zeitraum unmodifiziert eingehalten werden.

Literatur

- 1 Layer P, Andresen V, Pehl C, et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 237-293.
- 2 Keller J, Wedel T, Seidl H, et al. [S3 guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM) to the definition, pathophysiology, diagnosis and treatment of intestinal motility]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 374-390.
- 3 Goebel-Stengel M, Monnikes H. [Malabsorption of fermentable oligo-, di-, or monosaccharides and polyols (FODMAP) as a common cause of unclear abdominal discomfort]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1310-1314.
- 4 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93-100.
- 5 Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67-75.
(Zitate 6–10 siehe folgende Seite.)

Prof. Dr. med. Johann Ockenga, Bremen
johann.ockenga@klinikum-bremen-mitte.de

- 6 Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1366-1373.
- 7 Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 487-495.
- 8 McKenzie YA, Alder A, Anderson W, et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25: 260-274.
- 9 Böhn L, Storsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 1399-1407.
- 10 Pedersen N, Andersen NN, Vegh Z, et al. Ehealth: Low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus* GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16215–16226.

Off-Label-Use im Behandlungsalltag

Zusammenfassung

Der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung, d. h. im Off-Label-Use, ist ein ubiquitäres Phänomen, dessen aktuelle Regelungen und ungelösten Probleme beispielhaft erläutert werden. Die Anforderungen für den individuellen Heilversuch und die Vorgaben für die Abschätzung der Nutzen-Risiko-Bewertung werden aufgezeigt. Die Arbeitsweise der Expertengruppen Off-Label am BfArM wird beschrieben. Lösungsansätze sind angedeutet.

Janzen, R. W. C.

Abstract

Off-label use is a wide spread and integrated part of the treatment. The regulations in Germany and the unsolved problems are addressed. The proposals for the use in an individual patient are discussed, especially the estimation of the benefit-risk-ratio. The employment of the „Expertengruppen Off-Label“ at the Federal Institute for Drugs and Medical Devices is explained. Problems to be solved will be addressed.

Hintergrund

Als Bestandteil eines Behandlungsplans, der nach den Vorgaben einer Evidence Based Medicine (EbM) entwickelt wurde, ist eine rationale Pharmakotherapie kaum weg zu denken. Sie ist in den Leitlinien der AWMF integraler Bestandteil und wird auch bei Festsetzungen einer Vergleichstherapie im AMNOG-Verfahren nicht verzichtbar; dies gilt insbesondere für Seltene Erkrankungen (SE).

Im Behandlungsalltag wird nach angemessener Diagnostik das entwickelte Behandlungskonzept mit dem Patienten besprochen (informed shared decision making) und festgelegt. Das setzt auf Seiten des Arztes entsprechend einer EbM u. a. die Auseinandersetzung mit existierenden qualifizierten Leitlinien (LL) voraus, die Berücksichtigung einer abschätzbaren Prognose, Bewertung nichtpharmakologischer Interventionen und auf Seiten des Patienten u. a. eine Auseinandersetzung mit der Sicherungsaufklärung und Selbstbestimmungsaufklärung.

Bei diesen Entscheidungen gilt als Grundlage oder Standard, was „nach medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis und/oder praktisch ärztlicher Erfahrung innerhalb der Profession akzeptiert ist“ (1). Auch eine qualifizierte LL, wenn sie z. B. nach dem Standard der AWMF als S3-LL erstellt wurde, bedarf der fallindividuellen Umsetzung. Die Bedeutung der EbM in diesem Kontext wurde aktuell von Mühlhauser und Meyer (2) kritisch im Hinblick auf Defizite bei der praktischen Anwendung beleuchtet. Der OFF-LU kann in diesem Umfeld zu einem weiteren, nicht immer ausreichend verstandenen Problemfeld werden.

Einerseits deckt das Berufsrecht den Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels jenseits

Definitionen

On-Label-Use (ON-LU) bedeutet die Nutzung eines Arzneimittels im bestimmungsgemäßen Gebrauch (Dosis, Dosisintervall, Darreichungsform, Behandlungsdauer) im zugelassenen Anwendungsgebiet und der zugelassenen Altersgruppe unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Begleiterkrankungen.

Off-Label-Use (OFF-LU) liegt vor, wenn ein Arzneimittel außerhalb des von der nationalen (BfArM oder PEI) oder europäischen (EMA) Behörde zugelassenen Anwendungsgebietes eingesetzt wird, d. h. zulassungsüberschreitend.

Unlicensed Use bedeutet die Anwendung eines (noch) nicht zugelassenen Arzneimittels, dazu zählt auch eine Anwendung nach Einzelimport gemäß § 73 Abs. 3 AMG oder die Verordnung eines Arzneimittels bei schwerwiegenden oder bedrohlichen Erkrankungen ohne therapeutische Alternative (Expanded Access Program (EAP)), allerdings nur als Sonderfall einer klinischen Prüfung zwischen Einreichen eines Zulassungsantrags und der Zulassung selbst.

Compassionate Use bedeutet den Einsatz eines nicht zugelassenen Arzneimittels, das in einer noch nicht abgeschlossenen Studie ist oder Gegenstand eines Antrags für das In-den-Verkehr-Bringen ist (b).

Orphan Drug ist ein Terminus, der mit der EU-Richtlinie 141/2000 eingeführt wurde. Für Seltene Erkrankungen (SE), d. h. solche, die eine Prävalenz von < 5/10.000 aufweisen, kann eine „rare disease (orphan) designation“ beantragt werden, wenn eine zugelassene Therapie nicht vorhanden ist oder ein „significant benefit“ belegt werden kann (Art. 3 der EU-Richtlinie 141/2000).

seiner Zulassung im OFF-LU ab, z. B. in der Behandlung einer „unerforschten Krankheit“, wenn eine begründete Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung besteht – bei angemessenem Nutzen-Risiko-Verhältnis – und eine zugelassene wirksame und sicherere Arznei nicht zur Verfügung steht (3;4); dies erfolgt dann in einem individuellen Heilversuch oder z. B. einer systematischen Studie (a). Andererseits kann ein OFF-LU so in den Behandlungsalltag eingeflochten sein, dass er nicht erkannt und weithin „toleriert“ zu werden scheint, oder er führt – z. B. bei einer zutreffenden Empfehlung aus einer S3-Leitlinie – zu Auseinandersetzungen mit den Regulationssystemen mit negativen Auswirkungen nicht nur auf das individuelle Arzt-Patienten-Verhältnis (4;9).

Dass mit einem OFF-LU ein besonderes Risiko verbunden sein kann, wurde kürzlich in einer kanadischen Kohortenstudie gezeigt (5). In dieser wurden die Adverse Drug Events (ADE) von 46.021 Patienten im Vergleich zwischen ON-LU und OFF-LU betrachtet. Dabei lag die Inzidenzrate der ADEs im ON-LU bei 12,5/10.000 Personenmonaten (10k PM) und im OFF-LU bei 19,7 /10k PM. Wurde der Evidenzgrad für die Indikation bewertet, wurde bei guter Evidenz für einen OFF-LU eine ADE-Rate von 13,2 /10k PM gemessen, bei schwacher Evidenz 21,7 /10k PM. Das gemessene Risiko war erhöht bei (i) Anwendung von älteren Substanzen (Zulassung 1981–1995) auf 14,4 /10k PM, bei (ii) Frauen auf 14,3 /10k PM, bei (iii) Polytherapie (5–7 Substanzen) auf 12,1 /10k PM, (iv) bei Einsatz von kardiovaskulären Substanzen auf 15,9/10k PM sowie bei (v) Antinfektiva auf 66,2/10k PM (5). Es ist aus systematischen Auswertungen in den USA bekannt geworden, dass im ambulanten Verordnungsbereich vor allem Antidepressiva und atypische Neuroleptika ohne ausreichende Evidenz eingesetzt werden (6). Vergleichbare Daten aus ähnlichen Untersuchungen in Deutschland sind bislang nicht verfügbar.

Auch im Bereich der zugelassenen Orphan Drugs (z. B. Eculizumab in der Transplantationsmedizin in Frankreich) können durch OFF-LU dieser teuren Produkte zunehmende ökonomische Belastungen für das Gesundheitssystem entstehen, ohne dass gleichzeitig Studien zur Verbesserung der zu fordernden Evidenz (7) oder Zulassungserweiterungen erfolgen.

Zu den aktuellen Abläufen der Regulation

Die Verordnung von Arzneimitteln im OFF-LU ist nur dann zulässig und zu Lasten der GKV möglich, wenn die gemäß § 35c Abs. 1 SGB V eingerichteten „Expertengruppen Off-Label“ am BfArM – derzeit für Onkologie, Neurologie/Psychiatrie und Innere Medizin – nach Antrag durch den G-BA eine positive Bewertung erarbeitet haben und ein Beschluss des G-BA in diesem Verfahren abgegeben wurde, der in Anlage VI, Teil A aufgenommen wurde; was bedeutet, dass eine diesem Beschluss entsprechende Anwendung des Arzneimittels ohne vorherige Anfrage zur Kostenübernahme bei der GKV verordnet werden kann. Wird von der Expertengruppe eine negative Bewertung abgegeben, führt ein Beschluss des G-BA zur Aufnahme in die Anlage VI, Teil B, was eine Verordnung zu Lasten der GKV ausschließt.

Liegt eine solche Konstellation nicht vor, sollte ein OFF-LU nur zu Lasten der GKV erfolgen, wenn im Einzelfall ein vorlaufender, begründender Antrag an die GKV gestellt wird, in dem die fachliche Begründung differenziert dargelegt wird; dabei geht es um die bestmögliche Evidenz für die Indikation und das Nutzen-Risiko-Verhältnis. Ein solcher Antrag ist zwar nicht grundsätzlich Bedingung für die Therapie, aber absolut empfehlenswert.

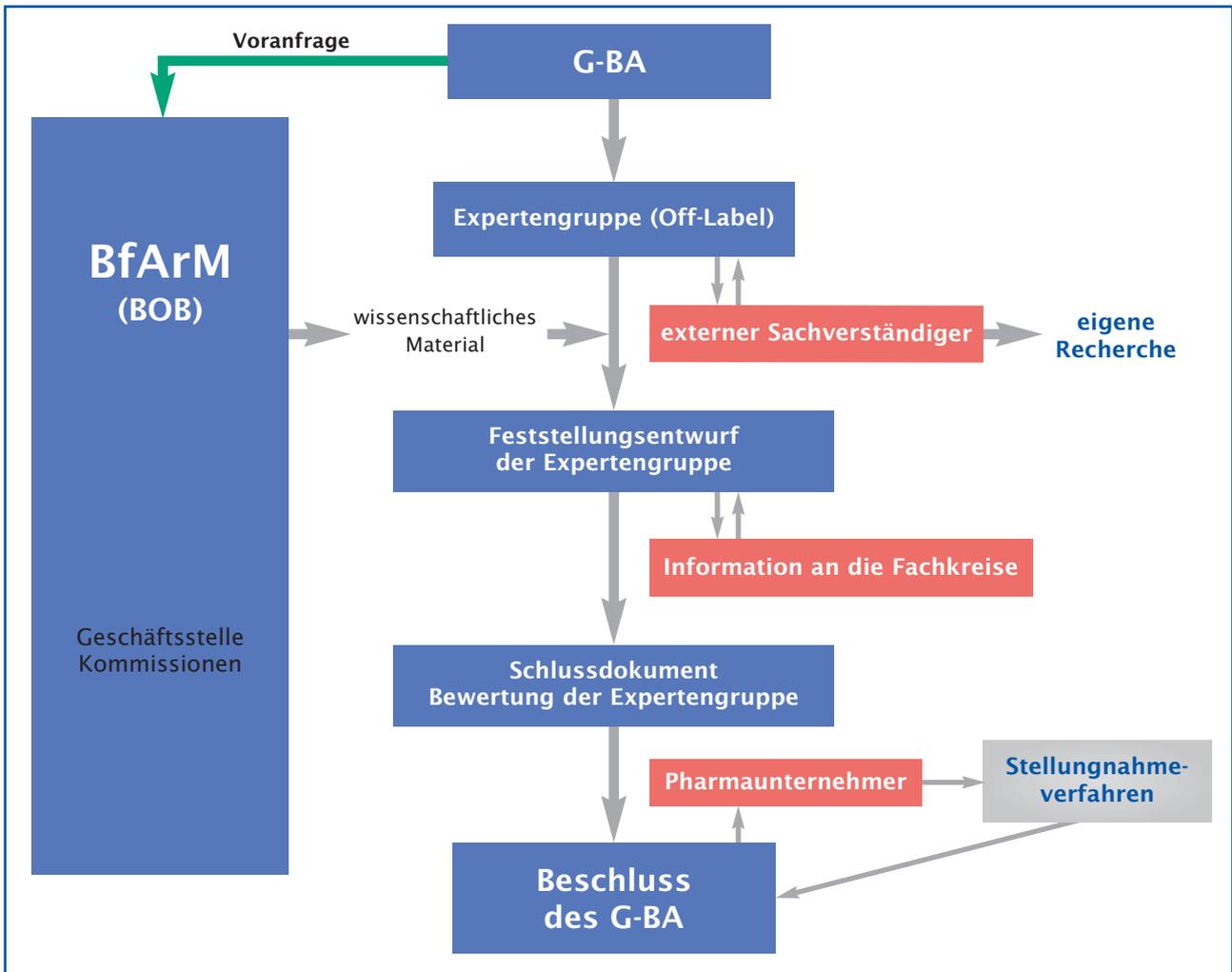


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Abläufe der Behandlung eines Auftrags des G-BA an die Expertengruppen Off-Label

Substanzen nach Bewertung durch die Expertengruppen

Die für die Expertengruppen maßgeblichen Kriterien sind aus dem BSG-Urteil vom 19.03.2002 (sog. Sandoglobulin®-Urteil) hergeleitet und sollen ein bestmögliches Evidenzniveau sicherstellen. Danach muss eine lebensbedrohliche oder schwerwiegende Erkrankung vorliegen und kein für das Anwendungsgebiet zulässiges Arzneimittel verfügbar sowie eine Nutzen-Risiko-Abwägung im konkreten Fall positiv sein. Antragsberechtigt gegenüber dem G-BA sind die GKV, die KBV und die Selbsthilfegruppen. Das BMG kann seinerseits eine der Expertengruppen beauftragen. Die Arbeitsweise (Abbildung 1) ist durch ein zwischen den Expertengruppen, dem BMG und dem BfArM sowie dem G-BA erarbeitetes Methodenpapier im Einzelnen geregelt. Danach wird der Auftrag des G-BA, nach sachlicher Vorprüfung durch die Geschäftsstelle Kommissionen des BfArM, der zuständigen Expertengruppe zugeleitet, deren aktuelle Zusammensetzung auf der Homepage des BfArM eingesehen werden kann. Die Expertengruppe erteilt durch Beschluss einem externen Experten den Auftrag, das wissenschaftliche Erkenntnismaterial zu erfassen und einen Bewertungsvorschlag zu erstellen. Dieser wird in einer Diskussion mit dem Experten durch die Expertengruppe analysiert, ggf. auch weitere eigene ergänzende Untersuchungen durchgeführt und schließlich eine Bewertung durch die Expertengruppe er-

stellt. Diese wird für eine Stellungnahme der Fachkreise auf der Homepage des BfArM präsentiert. Danach werden die Ergänzungen, kritischen Anmerkungen diskutiert und eine finale Bewertung erstellt, die dem G-BA zugesandt wird. Dort wird eine eigene Bewertung vorgenommen und ggf. werden Rückfragen oder Ergänzungen mit der Expertengruppe geklärt. In einem Stellungnahmeverfahren können die pharmazeutischen Hersteller bei einem positiven Votum diesem OFF-LU gemäß AMG zustimmen oder sich an dieser Anwendung nicht beteiligen. Liegt das Ergebnis dieses Stellungnahmeverfahrens vor, kann der G-BA abschließend abstimmen. Ein positives Votum führt zur Aufnahme der bewerteten Substanz in die Anlage VI, Teil A. Dieser Beschluss stellt eine Ergänzung und Präzisierung der Fachinformation dar und ist für den Arzt ebenso maßgeblich.

Substanzen, die diesen Prozess durchlaufen haben, sind über die Homepage des BfArM Expertengruppen/Archiv nachlesbar und über die Homepage des G-BA als Beschluss zu finden. Eine Zusammenstellung derjenigen Bewertungen, die von der Expertengruppe Off-Label (Neurologie/Psychiatrie) bis 2015 bearbeitet wurden, ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Zulassungserweiterungen durch pharmazeutische Hersteller sind daraus bislang leider nicht erwachsen.

Tabelle 1: Zusammenstellung der Bewertungen (Stand 2015) durch die Expertengruppe Off-Label (Neurologie/Psychiatrie). Die Beschlüsse des G-BA sind auf dessen Homepage eingestellt und gültig (grün = positive Empfehlung; rot = negative Empfehlung).

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	AMR /Anlage VI, Teil A	AMR/Anlage VI, Teil B
Valproinsäure	Migräneprophylaxe beim Erwachsenen		
Valproinsäure	Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen		
Amantadin	Behandlung der Fatigue bei Multipler Sklerose		
Gabapentin	Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose		
IVIG*	Multiple Sklerose	weder Teil A noch Teil B	
IVIG	Multifokale motorische Neuropathie		
IVIG	Myasthenia gravis		
IVIG	Dermatomyositis		
IVIG	Polymyositis		
Mycophenolatmofetil	Myasthenia gravis		
Clostridium Toxin Typ A	spasmodische Dysphonie		
Lamotrigin	bei neuropathischen Schmerzen	post-stroke pain	
Venlaxafin	bei neuropathischen Schmerzen		

* intravenöse Immunglobuline

OFF-LU von Substanzen, die (noch) nicht von den Expertengruppen Off-Label behandelt wurden

Berufsrechtlich und auch haftungsrechtlich darf ein OFF-LU erfolgen, wenn bei angemessenem Nutzen-Risiko-Verhältnis gut begründete Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung besteht und zugelassene wirksame Arzneimittel nicht zur Verfügung stehen (1;3;4). Dabei gilt, dass eine zugelassene Substanz, die sich als unverträglich erwiesen hat oder für die eine Kontraindikation besteht, als „nicht zur Verfügung“ stehend gilt. Die Evidenz für diesen OFF-LU sollte sich aus einer qualifizierten Leitlinie belegen lassen, zumindest auf aussagefähige Studien (z. B. RCT der Phase III) oder nahezu gleichwertigen Erkenntnissen außerhalb eines Zulassungsverfahrens gründen. Die Erkrankungskonstellation muss „schwerwiegend“ sein, und keine dafür zugelassene Therapie einschließlich nichtpharmakologischer Behandlung darf verfügbar sein.

Eine demgegenüber niedrigere Evidenz kann bei unerforschten Krankheiten (c), singulären Erkrankungen (= Seltenen Erkrankungen (SE)) und bei lebensbedrohlichen bzw. regelmäßig tödlich verlaufenden Erkrankungen (d;3;8) vorliegen. Bei SE wird meist noch eine Gruppe herausgestellt, deren Prävalenz $< 1/10.000$ (ultra-rare diseases), d. h. ultra-selten ist. Es ist auch noch offen, wie deren Verhältnis zu den unerforschten Erkrankungen rechtlich zu sehen ist. Allerdings ist auch auf die Bedeutung eines neu entstehenden OFF-LU hinzuweisen, da im Zuge der immer präziseren Diagnostik innerhalb einer bekannten SE (z. B. Myasthenia gravis) neue Sonderformen erfasst werden können (z. B. MuSK-positive Myasthenia gravis), die ultra-selten sind, und für die keine zugelassenen Substanzen explizit zugelassen sind und nur die Aussagen in den Leitlinien die bestmögliche Evidenz wiedergeben (8). Eine medizinische und juristische Aktualisierung des Problems „OFF-LU“ ist sehr dringlich, insbesondere wie der OFF-LU bei SE oder ultra-seltenen Erkrankungen im Rahmen der Umsetzung von NAMSE^{*}-Empfehlungen erfolgen soll (9). Eine systematische Erfassung des OFF-LU als Hinweis auf den „medical need“ für neue Forschungen, die Risikobewertung z. B. durch geeignete, unabhängige Register (z. B. systematische „Postmarketing-Surveillance“, „Prescription Event Monitoring“ (PEM)) sollte erörtert werden. Hier könnte auch eine problembezogene gemeinsame Bearbeitung durch die Fachgesellschaften und Selbsthilfegruppen einsetzen und so präzisere Hinweise auf den Bedarf bzw. Vermeidung eines OFF-LU schaffen (10).

1. Therapieresistenz gegeben
2. umfassende Aufklärung
3. Sicherungsaufklärung
4. Selbstbestimmungsaufklärung
5. schriftliche Einverständniserklärung
6. umfassende Dokumentation (persönlich, engmaschig und detailliert)

Abbildung 2:
OFF-LU als individueller
Heilversuch

^{*}Nationales Aktionsbündnis
für Menschen mit
Seltenen Erkrankungen

Fazit für die Praxis

In der Praxis sollte stets geprüft werden, ob gemäß Fachinformation die vorgesehene Indikation vom zugelassenen Anwendungsgebiet gedeckt ist, ob ein OFF-LU oder eine Verordnungsfähigkeit gemäß AM-RL Anlage VI, Teil A nach Beschluss des G-BA vorliegt, ob Alternativen zum OFF-LU in Frage kommen (z. B. unlicensed use) oder ob Sonderformen für die Anwendung im OFF-LU gegeben sind (singuläre Fälle (= Seltene Erkrankungen), unerforschte Erkrankungen (= ultra-seltene Erkrankungen) oder Krankheitskonstellationen, die unter das sogenannte Nikolaus-Urteil (d) fallen). Unbe-

dingt zu empfehlen ist ansonsten, vor dem individuellen Heilversuch einen qualifiziert begründeten Antrag bei der GKV* unter Berücksichtigung des BSG-Urteils vom 19.03.2002 und bestehender Leitlinien zu stellen sowie eine umfassende Aufklärung und Dokumentation zu gewährleisten. Wichtig ist: Je niedriger das Evidenzniveau für einen OFF-LU, desto höher das mögliche Risiko. Bei pädiatrischen Patienten ist OFF-LU häufig und ein solches Antragsverfahren schon wegen der Vielzahl dann zu stellender Anträge nicht praktikabel.

Literatur

- Hart D: Arzthaftung und off label use. Information, Standard und Zulassung. In: Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht (Hrsg.): Medizinrecht heute: Erfahrungen, Analysen, Entwicklungen. Festschrift 10 Jahre Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht im DAV. Bonn: Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht des Deutschen Anwaltvereins (DAV), 2008; 173-190.
- Mühlhauser I, Meyer G: Evidenzbasierte Medizin. Klarstellung und Perspektiven. Dtsch Arztebl 2016;113: A 486-488.
- Clemens T: Zulässigkeit von Arzneiverordnungen und Kostenregresse gegen Ärzte – Off-Label-Use und Unlicensed Use. GesR 2011; Heft 7: 379-409.
- Schimmelpfennig-Schütte R: Recht auf Behandlung und Off-Label-Use in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). MedR 2004; 22: 655-659.
- Egualo T, Buckeridge DL, Venna A et al.: Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. JAMA Intern Med 2016; 176: 55-63.
- Walton SM, Schumogk GT, Lee KV et al.: Priorizing future on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. Pharmacotherapy 2008; 28: 1443-1452.
- Castañeda-Sanabria J, Hajage D, Le Jouan M et al.: Off-label use of the expensive orphan drug eculizumab in France 2009-2013 and the impact of literature: focus on the transplantation field. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 737-746.
- Janzen RWC, Ludwig WD: Off-Label-Therapie: aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Z Rheumatol 2012; 71: 108-118.
- Wenner U: Engpässe bei der medizinischen Versorgung ambulanter Patienten aus der Sicht des Richters. Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen 2010; 104: 375-385.
- Schreiber M, Schäfer M: Arzneimittel in der Erprobung – Rechtliche Betrachtungen zum individuellen Therapieversuch mit noch nicht zugelassenen Arzneimitteln. Arzneimittelrecht 2006; 2: 117-121.

Paragrafen und relevante Urteile des Bundessozialgerichts und des Bundesverfassungsgerichts

- § 35c Sozialgesetzbuch (SGB) V (https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35c.html) in Verbindung mit § 31 Arzneimittelgesetz (AMG) (https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_31.html).
- EU-Richtlinie 726/2004 und gemäß 14. Novelle des AMG (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20090706:DE:PDF>).
- Sog. Visudyne®-Urteil des BSG vom 19.10.2004 (B 1 KR 27/02 R).
- Sog. Nikolaus-Urteil des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG) vom 06.12.2005 (http://www.bverfg.de/e/rs20051206_1bvr034798.html).
- Urteil des BSG vom 19.03.2002 – B 1 KR 37/00 R (Sandoglobulin®-Urteil).
- Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009 Nr. 49a zuletzt geändert am 4. Februar 2016 veröffentlicht BAnz AT 11.03.2016 B3 in Kraft getreten am 4. Februar 2016 (https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1145/AMR-RL_2016-02-04_AT-11-03-2016-B3.pdf).

Interessenkonflikte

Herr Prof. Dr. med. Rudolf W. C. Janzen hat in den Jahren 2012–2014 keine Honorare für Beratertätigkeiten, Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge oder Stellungnahmen und keine Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien oder anderen Forschungsvorhaben von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen erhalten. Er hält Aktien der Unternehmen Aventis (7.000 EUR) und Bayer (10.000 EUR).
Vollständige Liste der Interessenkonflikte: <http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/Dol/Janzen.pdf>.

Prof. Dr. med. Rudolf W. C. Janzen, Bad Homburg
info@rwcjanzen.de

* Beispiel für einen Antrag Off-Label-Use (der nur mit den o. g. Einschränkungen im Ausnahmefall genutzt werden könnte): http://www.kvmv.info/aerzte/40/30/OLU_Antrag_10122012.pdf

Kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakotherapie – Was sollten Kinder- und Hausärzte davon wissen?

Zusammenfassung

Kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakotherapie ist in der Regel Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie, die eine entsprechende Fachexpertise erfordert. Aber auch Kinder- und Hausärzte, die nicht primär eine Pharmakotherapie initiieren, sind meist erste Ansprechpartner von Patienten und deren Eltern bei Fragen rund um die Psychopharmakotherapie. Es soll deshalb hier ein Überblick über wesentliche Nebenwirkungen und notwendige Kontrolluntersuchungen der am häufigsten verordneten Substanzklassen gegeben werden.

Pitzer, M.

Abstract

Child and adolescent psychopharmacotherapy is usually part of a multimodal treatment strategy requiring specialised clinicians. Pediatricians and General Practitioners are the first contact persons for the young patients and their parents. The most important adverse events and recommended safety monitoring are summarised.

Die Psychopharmakaverordnungen für Kinder und Jugendliche sind in den letzten Jahren deutlich angestiegen u. a. für Psychostimulanzien, Neuroleptika und Antidepressiva. Ein nicht unerheblicher Anteil der Verordnungen wird von Kinder- und Hausärzten ausgestellt, z. B. werden ca. 25 % aller Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter von Pädiatern verordnet und ca. 16 % von Hausärzten (1). Dabei besteht eine große Streuung in der Verordnungshäufigkeit unter den Kollegen. Unabhängig davon sind in aller Regel Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin und Hausärzte die erste Anlaufstelle für die jungen Patienten und deren Eltern. Was also sollten Kinder- und Hausärzte über kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakotherapie wissen? Dieser Beitrag will zu dieser Frage einige zentrale Aspekte thematisieren. Dazu gehört auch der Off-Label-Use, da ein großer Teil der kinder- und jugendpsychiatrischen Pharmakotherapie außerhalb der Zulassung für Indikation, Altersbereich oder Dosierung verordnet wird. Diese Thematik wird jedoch auf den Seiten 127 ff. in dieser AVP-Ausgabe ausführlich diskutiert (2), weswegen hierauf im Folgenden nicht weiter eingegangen werden soll.

Bei nahezu allen kinder- und jugendpsychiatrischen Störungsbildern muss die Indikation für eine Pharmakotherapie unter Einbezug der Indikation für psychoedukative und psychotherapeutische Verfahren beurteilt werden. Dies betrifft zum einen die Zulassungsbedingungen, zum anderen entspricht es dem multimodalen Ansatz der Kinder- und Jugendpsychiatrie, eine medikamentöse Therapie stets in ein therapeutisches Gesamtkonzept einzubinden. Damit erfordert die Verordnung eines Psychopharmakons auch eine Expertise hinsichtlich möglicher alternativer oder komplementärer psychotherapeutischer Verfahren neben der Fachkenntnis über erwünschte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die im Folgenden näher beleuchtet werden. Dabei soll ein Überblick über wesentliche Nebenwirkungen und notwendige Kontrolluntersuchungen der am häufigsten verordneten Substanzklassen gegeben werden, ohne dass die potenziellen Nebenwirkungen hier alle vollständig beschrieben werden können.

Pharmakotherapie

Zur Behandlung einer ADHS sind einige Substanzen ab dem Alter von sechs Jahren zugelassen, Methylphenidat und Atomoxetin als Mittel erster Wahl, Dexamfetamin und Lisdexamfetamin als Mittel zweiter Wahl nach Methylphenidat sowie Guanfacin erst bei mangelnder Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit von Stimulanzien. Alle Medikamente dürfen nur im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes neben psychotherapeutischen, psychoedukativen und sozialen Maßnahmen eingesetzt werden. Vor Behandlungsbeginn muss jeweils der kardiovaskuläre Status überprüft sowie eine Familienanamnese hinsichtlich kardialer Erkrankungen erhoben werden. Während bei Stimulanzien und Atomoxetin ein Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz erfolgen kann, ist eine häufige Nebenwirkung von Guanfacin Blutdrucksenkung und Bradykardie, weiterhin können Verlängerungen der QTc-Zeit auftreten (3;4). Am Behandlungsende muss Guanfacin wegen der Gefahr von Rebound-Hypertonien nach einem vorgegebenen Schema ausgeschlichen werden. Bei allen Substanzen sollen mindestens halbjährliche (bei Guanfacin im ersten Behandlungsjahr dreimonatige) Kontrollen von Blutdruck, Puls, Gewicht und Wachstum erfolgen. Wachstumsstörungen unter Stimulanzien und Atomoxetin, die in der Mehrzahl der Fälle klinisch nicht relevant sind, können z. B. im Einzelfall ausgeprägt sein (5). Bei Guanfacin ist darüber hinaus in der Eindosierungsphase eine wöchentliche Kontrolle von Blutdruck und Puls notwendig, auch muss bei allen Kontrolluntersuchung zusätzlich Somnolenz und Sedierung überprüft werden. Laborkontrollen sind bei den vorgenannten Medikamenten nicht routinemäßig vorgeschrieben, aber bei entsprechender klinischer Symptomatik anzuraten. Unter Atomoxetin wurden als seltene Nebenwirkung Leberfunktionsstörungen beschrieben, bei vorbestehender Leberschädigung ist die Dosierung anzupassen (6). Die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung sind weder für Stimulanzien noch für Atomoxetin oder Guanfacin ausreichend untersucht. Umso wichtiger ist die für alle genannten Substanzen mindestens jährlich vorgeschriebene Überprüfung der weiteren Indikation, z. B. in einem Auslassversuch, die mit der gleichen Fachexpertise wie bei Behandlungsbeginn durchzuführen ist.

Bei den Antipsychotika haben v. a. Verordnungen neuerer Substanzen (Antipsychotika der zweiten Generation – SGA) deutlich zugenommen, v. a. in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen (1). Darunter befinden sich einige Off-Label-Verordnungen hinsichtlich der Indikation (z. B. bei aggressivem Verhalten, Irritabilität, Tics). Teilweise besteht hierfür Evidenz aufgrund randomisierter kontrollierter Studien, jedoch sind auch eine Reihe von Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen zu bedenken, die substanzspezifisch differieren können (7). Wesentlich sind v. a. kardiale und metabolische Nebenwirkungen, wie Verlängerung der QTc-Zeit, Blutdruckanstieg, Hyperlipidämie, Veränderungen des Blutzuckerspiegels sowie teilweise erhebliche Gewichtssteigerung und Hyperprolaktinämie. Auch Blutbildveränderungen können auftreten, für Clozapin mit einem hohen Risiko für eine Agranulozytose sind besonders engmaschige Blutbildkontrollen vorgeschrieben. Das Monitoring muss sich generell an dem substanzspezifischen Nebenwirkungsprofil orientieren (7). Vor Behandlungsbeginn und regelmäßig unter der Behandlung sollten Kontrollen von EKG und Labor sowie Blutdruck, Puls und Gewicht erfolgen. Weiterhin können auch bei SGA extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen sowohl akut wie auch

langfristig oder als Absetzphänomen auftreten und bedürfen regelmäßiger Überprüfung (8). Auch bei den SGA existieren keine aussagekräftigen Daten zur langfristigen Anwendung im Kindes- und Jugendalter beispielsweise hinsichtlich der Auswirkungen eines erhöhten Prolaktinspiegels auf die sexuelle Reifung (7). Deshalb muss die Indikation v. a. bei langfristiger Anwendung gut geprüft und das notwendige Monitoring zuverlässig durchgeführt werden.

Antidepressiva werden im Kindes- und Jugendalter zur Behandlung von Depressionen, Zwangsstörungen oder Angststörungen eingesetzt. Für alle diese Störungsbilder existieren wirksame psychotherapeutische Interventionen, die in der Regel vorrangig eingesetzt werden sollten. Unter den Substanzen mit belegter Wirksamkeit bestehen Zulassungen für verschiedene Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): für Fluoxetin in der Behandlung von Depressionen ab dem Alter von acht Jahren nach mehreren Psychotherapiesitzungen ohne Behandlungserfolg sowie für Fluvoxamin und Sertralin in der Behandlung von Zwangsstörungen ab dem Alter von acht bzw. sechs Jahren. Trizyklische Antidepressiva sollen in der Behandlung depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter nicht mehr eingesetzt werden, da sie der Behandlung mit Placebo nicht überlegen waren sowie aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils v. a. ihrer kardialen Auswirkungen (9). In der Behandlung von Angst- oder Zwangsstörungen besteht ebenfalls keine Evidenz für Trizyklika, allenfalls für Clomipramin in der Behandlung von Zwängen (10), die Anwendung ist jedoch aufgrund des Nebenwirkungspotenzials zurückhaltend zu beurteilen. SSRI können bei Kindern und Jugendlichen das Risiko für suizidales oder selbstschädigendes Verhalten erhöhen (11), was besonders bei der Behandlung von Depressionen mit bereits störungsbedingt erhöhtem Risiko für diese Ereignisse relevant ist. Weiterhin kann unter SSRI eine Verhaltensaktivierung/Enthemmung auftreten, die eine Reduktion oder das Absetzen der Medikation erfordert (12). Neben den vorgenannten psychiatrischen Nebenwirkungen sollten vor Behandlungsbeginn und nach der Eindosierung EKG und Laborwerte (Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte) kontrolliert werden, danach in sechsmonatigen Intervallen die Laborwerte. Nach einer Remission der Depression wird eine sechsmonatige Erhaltungstherapie empfohlen (9). SSRI sollten nach Möglichkeit nicht schlagartig abgesetzt, sondern langsam ausgeschlichen werden, da anderenfalls Absetzphänomene (u. a. Schwindel, Dysästhesien) auftreten können.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend stehen für die Behandlung einiger psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter wirksame Substanzen zur Verfügung. Neben dem Wissen über die Einordnung der Pharmakotherapie in eine multimodale Behandlung sind Kenntnisse über die spezifischen Wirkungen und Nebenwirkungen in diesem

Altersbereich für die verordnenden Kollegen unerlässlich. V. a. bei Langzeit- oder Off-Label-Verordnungen ist unser Wissen jedoch noch begrenzt, sodass diese gerade angesichts der steigenden Verordnungszahlen immer wieder kritisch überprüft werden sollten.

PD Dr. med. Martina Pitzer, Karlsruhe
martina.pitzer@klinikum-karlsruhe.de

Literatur

- 1 Bachmann C: Verschreibungen von Psychopharmaka für Kinder und Jugendliche in Deutschland: Eine Analyse von Verordnungspraxis und -trends anhand ausgewählter Erkrankungen und Substanzgruppen: <http://elib.suub.uni-bremen.de/edocs/00104794-1.pdf>. Dissertation, Universität Bremen, 2015. Zuletzt geprüft: 3. Juni 2016.
- 2 Janzen RWC: Off-Label-Use im Behandlungsalltag. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2016; 43: 127-132.
- 3 Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T et al.: Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 227-246.
- 4 European Medicines Agency (EMA): Intuniv® - Guanfacin: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003759/WC500195132.pdf. Stand: 23. Juli 2015. Zuletzt geprüft: 3. Juni 2016.
- 5 Pitzer M: Wachstumsstörungen durch Methylphenidat? *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2012; 39: 138-139.
- 6 Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation „Strattera®“. Stand: Juni 2015.
- 7 Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S: Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Safety* 2014; 34: 651-668.
- 8 Pitzer M, Engelmann G, Stammschulte T: Antipsychotika-induzierte tardive Bewegungsstörungen – Fallbeispiel einer tardiven Dystonie unter Aripiprazol und Literaturübersicht. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* (im Druck).
- 9 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP): S3-Leitlinie: Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-043l_S3_Depressive_St%C3%B6rungen_bei_Kindern_Jugendlichen_2013-07.pdf. AWMF-Register Nr. 028-043; Stand: 1. Juli 2013. Zuletzt geprüft: 3. Juni 2016.
- 10 Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S, Hoppe L: Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3: CD005170.
- 11 Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al.: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297: 1683-1696.
- 12 Offidani E, Fava GA, Tomba E, Baldessarini RJ: Excessive mood elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 132-141.

Therapie aktuell

Rheumatoide Arthritis (RA): Frühe Diagnose und Therapie sind entscheidend

Zusammenfassung

Diagnostik und Therapie der Rheumatoiden Arthritis (RA) bleiben in Deutschland hinter den Anforderungen nationaler und internationaler Leitlinien und im Vergleich zum europäischen Ausland deutlich zurück. Dabei sind Klassifikationskriterien, Indikation und Durchführung der Therapie gut etabliert, sodass in den meisten Fällen auch der Nicht-Rheumatologe die Erkrankung erkennen kann. Frühzeitige Erkennung und unmittelbare Einleitung einer Basistherapie sind wesentlich zur Minimierung der RA-typischen Gelenkveränderungen und verbessern die Lebenserwartung. Die unter Beachtung von Kontraindikationen und Nebenwirkungen immer wieder zu modifizierende Therapie sollte durch einen internistischen Rheumatologen geführt werden.

Reinhold-Keller, E.

Abstract

Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (RA) in Germany has fallen behind the requirements of national and international guidelines and also in comparison to the rest of Europe. However, classification criteria, indication and conduction of treatment are well established, so that in most cases even non-rheumatologists can identify the disease. Early recognition and immediate start of basic treatment are essential for the minimization of RA-typical joint changes and improve life expectancy. The treatment should be managed by a rheumatologist, be performed under observation of contraindications and potential side-effects, and modified accordingly.

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 300–500 Menschen je eine Million der Bevölkerung neu an einer rheumatoiden Arthritis (RA), das sind ca. 27.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Die Prävalenz beträgt ca. 0,8 % der Erwachsenen, d. h. es leben gegenwärtig in Deutschland ca. 534.000 Menschen mit RA. Etwa Dreiviertel der Betroffenen sind Frauen im mittleren und höheren Lebensalter (1).

Ein wesentlicher Schwerpunkt im klinischen Alltag liegt auf der frühen Erkennung und Therapie. Nationale und internationale Leitlinien geben einen optimalen Zeitraum von zwölf Wochen bis zur Therapieeinleitung an („window of opportunity“). Schon ein relativ geringer zeitlicher Verzug bis zum Beginn der Therapie hat für das Outcome ungünstige Auswirkungen. Dies wurde in einer holländischen Studie mit 1674 Patienten gezeigt (2). 69 % der RA-Patienten wurden nicht innerhalb der erwünschten Zeit von zwölf Wochen vom Rheumatologen gesehen bzw. erhielten keine Therapie, im Median ergab sich bei ihnen eine Verzögerung von 18,4 Wochen. Diese vergleichsweise moderate Verzögerung führte bereits zu einer signifikanten Hazard Ratio von 1,87 für Nichterreichen einer DMARD(disease modifying antirheumatic drug)-freien Remission, außerdem über sechs Jahre zu einer um 1,3 erhöhten Rate an radiologischen Destruktionen, d. h. frühe Versäumnisse in der Therapie können über Jahre nicht mehr aufgeholt werden.

Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der frühen RA von 2011 fordern ebenfalls einen Therapiebeginn innerhalb der ersten zwölf

Wochen nach Symptombeginn (3). In Deutschland erreichen dieses Ziel nach einer europäischen Vergleichsstudie derzeit nur 10 % der RA-Patienten, in anderen europäischen Ländern jedoch bis 50 % (4). 2012 betrug in Deutschland die mittlere Zeit vom Erstsymptom bis Überweisung zum Rheumatologen knapp ein Jahr (1).

Es ist deshalb ganz entscheidend, dass der Hausarzt mögliche RA-Zeichen erkennt und entsprechend reagiert. Jeder Patient mit RA sollte von einem internistischen Rheumatologen regelmäßig mitbetreut werden. Bei engmaschigen klinischen und serologischen Kontrollen und unter Berücksichtigung von Kontraindikationen kann die initiale Diagnostik und RA-Therapie auch durch einen Nicht-Rheumatologen erfolgen, um den Therapiebeginn durch Wartezeit auf einen Termin beim Rheumatologen nicht zu verzögern.

Diagnose: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA

Die 2010 in einer Kooperation der Amerikanischen Gesellschaft für Rheumatologie (ACR) und der Europäischen Fachgesellschaft (EULAR) revidierte RA-Klassifikation ermöglicht eine frühzeitige klinische Diagnose (siehe Abbildung 1) (5).

Die Überprüfung dieser Kriterien sollte bei jedem Patienten mit mindestens einem synovialitisch geschwollenen Gelenk nach Ausschluss anderer Ursachen (Trauma, Gicht oder andere Kristall-Arthropathie, aktivierte Arthrose, Psoriasis-Arthritis) erfolgen.

1. Gelenkbefall	
großes Gelenk (Schulter, Ellbogen, Hüften, Knie, Sprunggelenk)	= 0
2–10 große Gelenke	= 1
1–3 kleine Gelenke (MCP, PIP, HG, MTP 2–5)	= 2
4–10 kleine Gelenke	= 3
> 10 Gelenke, davon mindestens ein kleines Gelenk	= 5
2. Serologie	
RF und ACPA negativ	= 0
niedrig-titrig* RF oder ACPA positiv	= 2
hoch positiv** RF oder ACPA positiv	= 3
3. Akutphase-Parameter	
BSG und CRP normal	= 0
BSG oder CRP erhöht	= 1
4. Dauer der Beschwerden	
< 6 Wochen	= 0
≥ 6 Wochen	= 1

Abbildung 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis 2010 (nach 5)
Bei 6 von maximal 10 Punkten liegt eine definitive RA vor.

* maximal das Dreifache der Norm

** mehr als das Dreifache der Norm

Die Kriterien wurden validiert an drei verschiedenen Kohorten mit früher RA (Leiden, Leeds und Toronto) mit einer Krankheitsdauer von weniger als zwölf Monaten. Der Anteil der Patienten mit 6/10 Punkten in diesen drei Kohorten war: 96,8 %, 90,5 % und 87,2 %.

Ein Vergleich mit den früheren ACR-Kriterien von 1987 konnte in der Tat zeigen, dass mit den neuen Klassifikationskriterien eine deutlich frühere Klassifikation einer Arthritis als RA gelingt.

Trotzdem kann es sich auch unterhalb der Sechs-Punkte-Schwelle um eine RA handeln. Unabhängig von diesen Kriterien sollte daher in typischen Konstellationen das Vorliegen einer RA geklärt und gegebenenfalls auch eine Therapie eingeleitet werden:

- mittleres Lebensalter, weibliches Geschlecht
- Arthritis in vielen kleinen Gelenken
- hoch positive CCP(cyclisches citrulliniertes Peptid)- bzw. MCV(mutiertes citrulliniertes Vimentin)-Antikörper
- Morgensteife von mehr als einer Stunde, insbesondere in den Händen und Füßen

Therapie

Für die Therapie der RA stehen aktuelle Empfehlungen der EULAR von 2013 zur Verfügung (6;7). Sofort bei Diagnose einer RA besteht die Indikation zu einer Basistherapie (=cs/nbDMARD: conventional syntethic/nicht biologische Therapie, disease modifying antirheumatic drug). Standard der Erstlinientherapie ist Methotrexat (MTX), einmal wöchentlich appliziert (am besten subkutan) in einer Dosierung zwischen 15 mg und 20 mg (6;7).

Der Einsatz von MTX erfordert eine normale Nierenfunktion. Es gibt Empfehlungen, dass bei einer GFR < 60 ml/min abgestuft reduzierte MTX-Dosierungen möglich sind. Dies ist zwar prinzipiell möglich, aber risikoreich und sollte in jedem Fall dem Rheumatologen überlassen bleiben. Weitere empfohlene Voruntersuchungen am Beginn einer MTX-Therapie sind neben der GFR: Blutbild, Leberwerte, die Untersuchung auf Vorliegen einer Hepatitis B und C, außerdem empfiehlt sich ein Röntgenthorax und eine Lungenfunktionsprüfung (pulmonale Vorerkrankungen oder auch schon Hinweise auf RA-Beteiligung), auch ist eine abdominelle Sonographie sinnvoll. MTX ist teratogen, eine zuverlässige Antikonzeption ist nötig. Alkohol sollte gemieden werden, desgleichen eine Komedikation mit Cotrimoxazol und NSAR.

Die Bioverfügbarkeit der oralen MTX-Applikation ist mit Dosierungen über 15 mg pro Woche nicht mehr wesentlich zu steigern, weshalb dann die subkutane Gabe zu bevorzugen ist (8). Bei der oralen Gabe ist auf die nahrungsgetrennte Einnahme zu achten. Unbestritten ist auch der Nutzen der Folsäuregabe am Folgetag zur signifikanten Reduktion von Nebenwirkungen der MTX-Therapie (insbesondere Leberwerterhöhung, Schleimhautveränderungen). In aller Regel reicht eine Dosis von 5–10 mg Folsäure oral am Folgetag.

Meist ist anfänglich bis zum MTX-Wirkungseintritt (sechs bis acht Wochen) die Kombination mit Prednisolon erforderlich, oft reichen initiale Dosierungen von Prednisolon 20 mg pro Tag aus. Sollten primäre Kontraindikationen (u. a. eingeschränkte Nierenfunktion, s. o.) gegen eine MTX-Therapie vorliegen, kann alternativ Leflunomid eingesetzt werden.

Die Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie ist engmaschig zu kontrollieren, Therapieziel ist die Remission („treat to target“). Zur Aktivitätsbeurteilung wird sowohl in klinischen Studien als auch in der alltäglichen Praxis der DAS 28 (disease activity score) herangezogen, er berücksichtigt Schmerzen und Schwellung von 28 Gelenken, den CRP- bzw. BSG-Wert und das Patientenurteil auf einer visuellen Analogskala (Link siehe rechts). Ein DAS 28 < 2,6 wird als Remission betrachtet. Sollte dieses Ziel nicht spätestens nach drei Monaten erreicht werden, kann die MTX-Dosis bis 25 mg pro Woche (dann in jedem Fall s.c.) gesteigert werden.

<http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html>

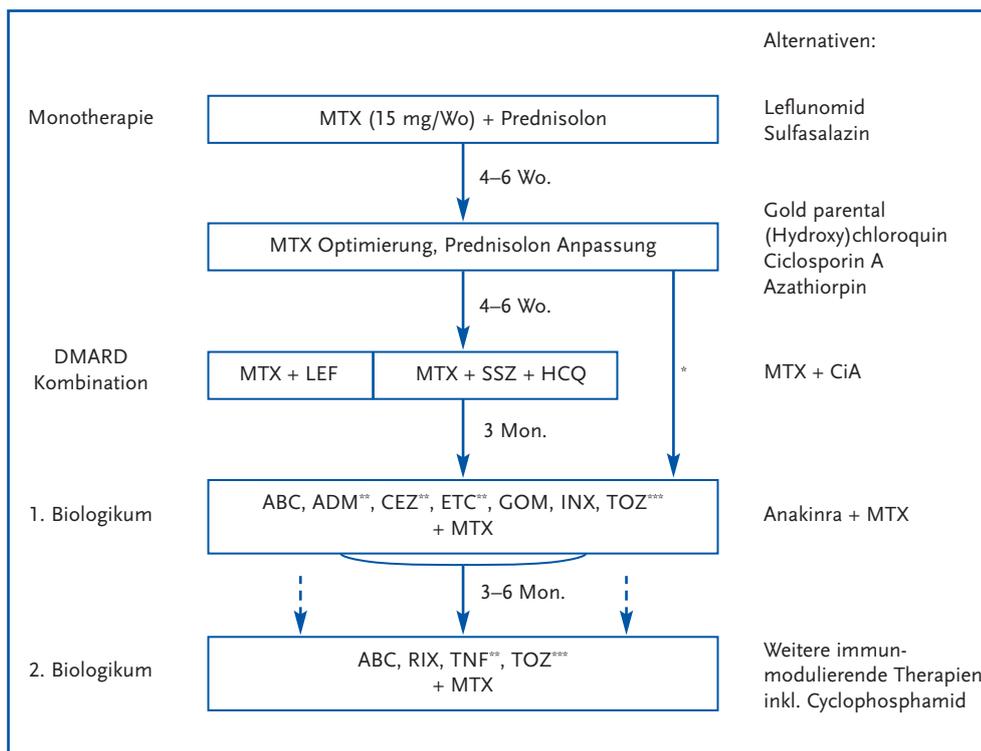


Abbildung 2: Algorithmus zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (nach 7)

Abkürzungen: MTX – Methotrexat, LEF – Leflunomid, SSZ – Sulfasalazin, HCQ – Hydroxychloroquin, CiA – Ciclosporin A, ABC – Abatacept, ADM – Adalimumab, CEZ – Certolizumab, ECT – Etanercept, GOM – Golimumab, INX – Infliximab, TOZ – Tocilizumab, RIX – Rituximab, TNF – TNF-Inhibitoren.

* Vorliegen hoher Krankheitsaktivität, insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren
 ** ADM, CEZ, ETC sind auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist
 *** TOZ ist auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist und hat sich in Studien als gleich effektiv in Monotherapie und in Kombination mit MTX erwiesen.

Bei fehlendem Ansprechen einer adäquaten MTX-Therapie gibt es mehrere Alternativen: die Addition von einem weiteren csDMARD (conventional synthetic DMARD), additiv Leflunomid oder das sogenannte O`Dell-Schema (MTX + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin). Bei der Kombination MTX + Leflunomid sind anfänglich sehr engmaschige Kontrollen der Leberwerte erforderlich (in den ersten vier Wochen wöchentlich).

Alle anderen konventionellen DMARDs (Gold, Azathioprin, Cyclosporin A) haben keine praktische Bedeutung mehr, auch wenn sie weiterhin grundsätzlich anwendbar sind.

Bei sehr schweren Verläufen, hoher Aktivität und frühen Destruktionen kann auch bereits an dieser Stelle (in der Regel additiv zu MTX) ein Biologikum eingesetzt werden.

Hier gibt es keine Priorisierung eines bestimmten Biologikums (bDMARD: biological DMARD). Rituximab sollte allerdings nur bei speziellen Konstellationen als erstes Biologikum eingesetzt werden. Die Entscheidung zu einem Biologikum sollte immer durch einen internistischen Rheumatologen getroffen werden. Mit Ausnahme von Tocilizumab sollten alle anderen Biologika in Kombination mit MTX eingesetzt werden, die Kombination ist in allen Belangen den jeweiligen Einzeltherapien überlegen. In Deutschland beträgt die Krankheitsdauer bei Einsatz des ersten Biologikums noch immer im Durchschnitt zehn Jahre. Momentan stehen fünf Substanzen zur Verfügung, die TNF-alpha blockieren, davon vier Antikörper und ein Fusionsprotein. Weitere Substanzen hemmen Interleukin 1 (Anakinra) oder Interleukin 6 (Tocilizumab). Rituximab führt zu einer B-Zell-Depletion und Abatacept zur Blockade der T-Zellaktivierung durch Antigen-präsentierende Zellen. Alle Biologika haben in kontrollierten Studien neben ihrer in aller Regel raschen und guten symptomatischen Wirkung eine hohe Potenz zur Verhinderung bzw. Verlangsamung von radiologischen Destruktionen gezeigt. Welches Biologikum dann letztlich zum Einsatz kommt, hängt u. a. von Alter, den Komorbiditäten und der Applikationsform ab.

Das Prednisolon ist initial meist unverzichtbar, sollte aber nach den aktuellen EULAR-Empfehlungen möglichst nach sechs Monaten vollständig beendet werden; zur Symptomkontrolle kann es aber in Einzelfällen sinnvoll sein, eine niedrige Prednisolon-Dosis (≤ 5 mg pro Tag) zu belassen. Dabei ist zu beachten, dass bei älteren Patienten bereits die Einnahme von 5 mg pro Tag reichen, das Infektionsrisiko um über 50 % zu steigern.

Für alle synthetischen oder biologischen DMARDs sind sowohl regelmäßige Erfolgskontrollen („treat to target“), z. B. mit dem DAS 28, als auch Medikamentenkontrollen nötig – letztere können unter www.dgrh.de eingesehen werden.

Supportive Maßnahmen

Jede längerfristige Therapie mit Kortikosteroiden erfordert eine Substitution von Vitamin D (ggf. auch Kalzium). Eine DXA (dual energy X-ray absorptiometry)-Osteodensitometrie bei Krankheitsbeginn bzw. am Beginn einer längerfristigen Prednisolon-Therapie ist indiziert (und wird in dieser Indikation auch durch die gesetzlichen Krankenkassen finanziert). Nach den aktuellen Leitlinien des Dachverbands Osteologie e. V. (DVO) sollte ggf. eine spezifische Therapie, z. B. mit Bisphosphonaten erfolgen (ggf. Mitbetreuung durch Osteologen). Für alle Patienten mit immunsuppressiver Therapie sollten die STIKO-Impfempfehlungen berücksichtigt werden. Der Impfstatus ist in Deutschland noch sehr defizitär, so sind nur 19 % der RA-Patienten in Deutschland gegen Pneumokokken geimpft. Zu beachten ist bei Rituximab, dass Impfungen spätestens vier Wochen vor der Therapie erfolgen müssen, da später mit einem deutlich reduzierten oder gar fehlenden Impfansprechen gerechnet werden muss. Außerdem sollten unter Immunsuppression keine Lebendimpfstoffe zum Einsatz kommen.

Unter MTX und auch unter Leflunomid ist auf eine zuverlässige Kontrazeption zu achten.

Outcome

In der Vergangenheit hatten RA-Patienten eine deutliche Übersterblichkeit bzw. reduzierte Lebenserwartung von 10–15 Jahren. Als Hauptursache ist neben einem deutlich erhöhten Lymphomrisiko die akzeleriert verlaufende Arteriosklerose zu nennen. Zahlreiche Untersuchungen haben für RA-Patienten ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gezeigt, das unabhängig ist von anderen Risikofaktoren (9). Kardiovaskuläre Ereignisse treten bereits in den ersten vier RA-Krankheitsjahren signifikant gehäuft auf. Patienten mit RA haben ein vergleichbares kardiovaskuläres Risiko wie Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Eine erfolgreiche Therapie der RA ist entscheidend für die Risikoreduktion (10;11). Ein regelmäßiges Screening auf das Vorliegen von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren ist nötig mit entsprechenden Interventionen.

In den letzten Jahren konnte eine deutliche Verbesserung der Lebenserwartung gezeigt werden. Hier ist in erster Linie die bessere Krankheitskontrolle zu nennen. Wie wichtig das Erreichen einer Remission für die Lebenserwartung ist, haben neue Untersuchungen gezeigt. Patienten, die in den ersten fünf Jahren keine Remission erreichen, haben eine doppelt so hohe Mortalität im Vergleich zu Patienten, die dieses Ziel frühzeitig erreichen. Daten aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT (Einschluss von Patienten mit Biologika im Vergleich zu Patienten mit konventionellen Basistherapien) haben gezeigt, dass Patienten mit einem DAS 28 > 5,1 (hohe Aktivität) immer noch eine Lebensverkürzung von zehn Jahren haben (12).

Wahrscheinlich reduzieren Biologika die Mortalität noch besser als csDMARDs. Unabhängig von der dafür eingesetzten Therapiestrategie (csDMARD vs. bDMARD) ist im klinischen Alltag jedoch das rasche Erreichen einer Remission entscheidend.

Für das Erreichen einer Remission sind fortlaufend engmaschige Kontrollen nötig bzw. immer wieder Therapieanpassungen („tight control“). In der Therapieeinleitungsphase führen Kontrollen alle vier Wochen zu einem deutlich höheren Anteil an Patienten mit Remission im Vergleich zu dreimonatigen Kontrollintervallen (13). Die einmal eingeleitete DMARD-Therapie ist also kein „Ruhekissen“!

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Fazit für die Praxis

Die Diagnose einer RA erfordert den raschen Beginn einer krankheitsmodulierenden DMARD-Therapie, möglichst innerhalb der ersten drei Monate. Bei fehlenden Kontraindikationen (Voraussetzung: normale Nierenfunktion) ist das Mittel der ersten Wahl Methotrexat 15–20 mg/Woche, bevorzugt subkutan appliziert. Das Therapieziel ist die Remission (DAS 28 < 2,6). Bei Nichterreichen einer Remission nach drei Monaten kann die Kombination mit einem weiteren csDMARD sinnvoll sein oder aber bei hochfloridem und frühzeitig

destruierendem Verlauf die Kombination mit einem Biologikum. Unter allen Therapien sind regelmäßige (mindestens alle drei Monate) rheumatologische Kontrollen nötig, außerdem medikamentenbezogene Kontrollen (<http://dgrh.de/therapieueberwachen.html>). RA-Patienten haben frühzeitig im Krankheitsverlauf ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, vergleichbar mit Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2: Ein gleiches Risikomanagement ist erforderlich.

Prof. Dr. med. Eva Reinhold-Keller, Hamburg
reinhold-keller@rheuma-spezialisten.de

Literatur

- 1 Zink A: Versorgung Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2014; 73: 115-122.
- 2 van der Linden MP, Le Cessie S, Raza K et al.: Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3537-3546.
- 3 Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H et al.: Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 3. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2011.
- 4 Raza K, Stack R, Kumar K et al.: Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1822-1825.
- 5 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al.: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
- 6 Smolen JS, Landewé R, Breedveld C et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492-509.
- 7 Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapie-Algorithmus. *Z Rheumatol* 2012; 71: 592-603.
- 8 Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B: Head-to-head randomised, crossover study of oral vs. subcutaneous methotrexate in patient with rheumatoid arthritis: drug exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1549-1551.
- 9 Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT et al.: Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med* 2010; 268: 578-585.
- 10 Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE et al.: Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1571-1579.
- 11 van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE et al.: Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1395-1400.
- 12 Listing J, Kew J, Manger B et al.: Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF alpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 415-421.
- 13 Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH et al.: A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 845-850.

Neues zur Akuttherapie des Hirninfarkts 2016: Thrombolyse und/oder mechanische Rekanalisation?

Zusammenfassung

Fortschritte in der Behandlung des akuten Hirninfarkts werden dargelegt. Die Möglichkeit zur raschen Darstellung des vermutlich noch zu rettenden Gewebes und der dem Infarkt zugrunde liegenden Gefäßpathologie sowie die Weiterentwicklung der interventionellen Neuroradiologie haben neue therapeutische Möglichkeiten geschaffen. Die Kombination von intravenöser Lyse mit intraarterieller (lokaler) Lyse und mechanischer Thrombektomie erweitern das therapeutische Spektrum, auch wenn Detailfragen noch offen sind. Eine gute Kooperation zwischen regionalen und überregionalen Stroke Units ist gefordert.

Vogel, H.-P.

Abstract

Advances in the therapy of acute ischemic stroke are discussed. The identification of the tissue at risk, the demonstration of the underlying vascular pathology together with improved interventional neuroradiological techniques have broadened the spectrum of therapeutical possibilities even though details still have to be clarified. Intravenous thrombolysis can be combined with intraarterial (local) thrombolysis and mechanical thrombectomy. A good cooperation between regional stroke units and larger centers with interventional neuroradiological experience is needed.

Mit dem Arzneimittel rt-PA – recombinant tissue plasminogen activator – gelang es 1995 in einer ersten randomisierten kontrollierten Studie (National Institute of Neurological Disorder and Stroke [NINDS]) (1) nachzuweisen, dass beim Hirninfarkt die intravenöse systemische Thrombolyse innerhalb von drei Stunden das Outcome im Vergleich zu der Vergleichstherapie deutlich verbesserte, trotz des erhöhten Risikos einer Hirnblutung (NNT ca. 10). Es konnte vor allem auch gezeigt werden, dass mehr Patienten in einem guten Zustand überlebten. Die verbesserte Überlebensrate wurde somit nicht durch einen höheren Anteil von Überlebenden in schlechtem Zustand erkauft. Damals wurden Patienten in unklarem Zeitfenster, mit äußerst schweren Defiziten (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] > 25) oder nur ganz leichten Defiziten (NIHSS 1–4) nicht behandelt, ebenso wie Patienten jenseits des achtzigsten Lebensjahres.

Auch wenn bereits Anfang der neunziger Jahre der Aufbau von Stroke Units begann, dauerte es lange, bis der Schlaganfall als dringlicher Notfall eingeordnet wurde und sich geeignete Strukturen flächendeckend gebildet hatten. Die Organisation des Rettungsdienstes sowie die intrahospitalen Abläufe mussten den Erfordernissen angepasst werden, sodass eine schnellstmögliche Basisdiagnostik durchgeführt werden konnte. Zur Basisdiagnostik gehört das so schnell wie möglich durchzuführende cCT zum Ausschluss einer Blutung und eines größeren sich bereits demarkierenden Infarktes (2).

Die umfassende Beurteilung eines akuten Hirninfarkts und der zugrunde liegenden Gefäßpathologie setzt aber eine rasche darüberhinausgehende spezifische Bildgebung (z. B. cCT mit CT-Angio, Stroke-MRT-Programm) voraus, die es ermöglicht, Lokalisation, Ausmaß der Läsion, zerebrale Perfusion sowie weitere Kriterien (z. B. Thrombus/Embolusausdehnung) zur Klärung der Indikation für eine Thrombolyse zu bewerten bzw. das

Risiko bei einer neuroradiologischen Intervention (z. B. i.a.-Thrombolyse oder mechanische Rekanalisation) vorab abzuschätzen. Diese Anforderungen können derzeit nur in überregionalen, zertifizierten Stroke Units bzw. in neurovaskulären Verbundstrukturen hinreichend gewährleistet werden.

Eine „door to needle time“ von unter 60 Minuten sollte und wird heutzutage in Krankenhäusern mit einer Stroke Unit in der Regel auch erreicht. Nach dem Konzept „time is brain“ ist die schnellstmögliche Thrombolyse anzustreben. Ein vorgegebenes Zeitfenster bedeutet nicht, dass man die Thrombolyse ohne Nachteile für den Patienten bis ans Ende dieses Zeitfensters herausschieben darf. Mit der ECASS-III-Studie (3) wurde dann gezeigt, dass auch Patienten in einem Zeitfenster von bis zu 4,5 Stunden noch von der Thrombolyse profitieren. Dies führte 2011 zur Erweiterung der Zulassung in Deutschland auf ein Zeitfenster von 4,5 Stunden. Inzwischen ist die Zulassung auch in Großbritannien auf 4,5 Stunden erweitert worden (4).

Eine Altersbegrenzung auf 80 Jahre gilt heute nicht mehr, nachdem gezeigt werden konnte, dass auch ältere Patienten von der Thrombolyse profitieren (5). Der Einschluss älterer Patienten ist leitlinienkonform, auch wenn die Zulassung über achtzigjährige Patienten weiterhin ausschließt (2).

Eine Einzelfallentscheidung ist immer noch das Vorgehen bei sehr leichten, d. h. letztlich wenig behindernden Schlaganfällen (6), da die Verlaufsdynamik auch bei ausführlicher bildgebender Diagnostik nicht prognostiziert werden kann.

Bei Patienten mit unklarem Zeitfenster, insbesondere bei Patienten, die mit einem Schlaganfall aufwachen (sog. Wake-up Stroke), kann ein MRT mit Bestimmung des Areals der Diffusionsstörung (DWI) – als Indikator für das vermutlich nicht mehr zu rettende Gewebe – im Vergleich zu dem Areal der Perfusionsstörung helfen, die Patienten herauszusuchen, die noch von einem Rekanalisationsversuch profitieren könnten („mismatch“ zwischen großem Perfusionsdefizit im Vergleich zu einem noch kleinen Diffusionsdefizit). Auch können die zeitabhängigen Veränderungen des Hirninfarkts in der MRT-Bildgebung (DWI im Vergleich zu FLAIR) Hinweise auf das Alter des Infarkts geben und so auch die Entscheidung zur Lyse und/oder mechanischen Rekanalisation beeinflussen (7;8).

Randomisierte Studien zu Wirksamkeit und Risiko der Therapie bei anamnestisch unklarem Zeitfenster sind derzeit noch nicht abgeschlossen. In vielen überregionalen Stroke Units mit interventioneller neuroradiologischer Expertise werden Patienten mit Wake-up Stroke aber bereits unter Berücksichtigung einer erweiterten MRT-Diagnostik behandelt.

Patienten mit Basilaristhrombosen werden wegen der besonders schlechten Prognose des Spontanverlaufes, insbesondere bei initialem Koma, seit über 30 Jahren (9) – ohne den Nachweis der Wirksamkeit in randomisierten kontrollierten Studien – einer lokalen, d. h. intraarteriellen Thrombolyse unterzogen, gelegentlich auch mit dem zusätzlichen Versuch einer mechanischen Rekanalisation, wobei das Zeitfenster für diese Maßnahmen wesentlich länger ist (9;10).

Die Erfolge der intravenösen Thrombolyse auf das klinische Outcome und die Verbesserung des Kollateralkreislaufs waren dann begrenzt, wenn der Thrombus/Embolus nicht lysiert werden konnte bzw. eine Länge von mehr als 0,7–0,9 cm aufwies. Nach anfänglich individuellen Heilversuchen mit der Kombination von Thrombolyse und mechanischer

Thrombektomie in neuroradiologisch spezialisierten Zentren mit z. T. deutlichen Verbesserungen konnten erst mit der Weiterentwicklung des Instrumentariums (insbesondere des Stent-Retrievers) sowie der zunehmenden Erfahrung der interventionell tätigen Neuroradiologen 2015 mehrere positive randomisierte Studien eine erhebliche Verbesserung der Technik und der Behandlungsergebnisse zeigen (Zusammenfassung z. B. in (11;12)). Dies gilt insbesondere für Verschlüsse der distalen Arteria carotis interna und des proximalen Teils der Arteria cerebri media, die sich erfahrungsgemäß mit der i.v.-Thrombolyse nur schlecht rekanalisieren lassen. Der Anteil dieser Patienten liegt bei etwa 5–10 %.

Diese neuen Erkenntnisse müssen dazu führen, dass sich die organisatorischen Voraussetzungen zur optimalen Behandlung von Schlaganfällen, insbesondere der akuten Hirninfarkte (85 % aller Schlaganfälle) auf diese Herausforderung einstellen. Das Vorhalten eines versierten interventionell tätigen Neuroradiologen an jedem Krankenhaus, das sich an der Schlaganfallversorgung beteiligt, ist flächendeckend nicht möglich. Es muss also die Kooperation zwischen vielen regionalen Stroke Units und wenigen überregionalen Stroke Units mit neuroradiologischer Expertise optimiert werden (z. B. Interdisziplinäre Neurovaskuläre Netzwerke der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft [DSG]). Details des Vorgehens, wie z. B. das Bridging-Konzept (intravenös beginnen und lokal intraarteriell fortsetzen oder intravenös beginnen und mit mechanischer Thrombektomie fortsetzen) sowie die Details im Hinblick auf Dosierung des intravenös und intraarteriell zu applizierenden Thrombolytikums in Kombination mit verschiedenen mechanischen Rekanalisationsverfahren kann nur in interdisziplinärer Erfahrungsbildung weiter etabliert werden. Wiederholte Nutzen-Risiko-Bewertungen müssen die Entwicklung begleiten.

Unabhängig von allen Rekanalisationsversuchen, die der Reperfusion und der Verbesserung der Kollateralisation dienen, ist die engmaschige Überwachung des akut erkrankten Patienten auf einer Stroke Unit von erheblicher prognostischer Bedeutung, um Entgleisungen von Blutdruck und Blutzucker, Schluckstörungen mit Aspirationsgefahr sowie Herzrhythmusstörungen und epileptische Frühfälle rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Auch ist auf optimale Pflege und früh einsetzende Krankengymnastik zu achten.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fazit für die Praxis

1. Frühestmögliche Zuweisung eines Schlaganfalls auf eine Stroke Unit.
2. Die intravenöse Thrombolyse des ischämischen Hirninfarktes im Zeitfenster von 4,5 Stunden ist bei Beachtung der Kontraindikationen sicher und wirksam.
3. Auch über achtzigjährige Patienten profitieren.
4. Die Kombination der i.v.-Thrombolyse mit lokaler intraarterieller Lyse oder mechanischen Rekanalisationsverfahren nimmt an Bedeutung zu.
5. Die übrige konservative Therapie und das Monitoring inklusive des klinischen Verlaufs auf einer Stroke Unit sind für den Patienten weiterhin von erheblicher Bedeutung.

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

Literatur

- 1 Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
- 2 Fiehler J, Grond M, Hacke W et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 5. Aufl., Stuttgart: Thieme-Verlag, 2012; 307-323.
- 3 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
- 4 Alteplase safe for acute ischaemic stroke. *Reactions Weekly* 2015; 1563: 1.
- 5 Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Issue 7: CD000213.
- 6 Shi L, Zhang M, Liu H et al.: Safety and outcome of thrombolysis in mild stroke: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2117-2124.
- 7 Wouters A, Lemmens R, Dupont P, Thijs V: Wake-up stroke and stroke of unknown onset: a critical review. *Front Neurol* 2014; 5: 153.
- 8 Thomalla G, Gerloff C: Treatment concepts for wake-up stroke and stroke with unknown time of symptom onset. *Stroke* 2015; 46: 2707-2713.
- 9 Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB: Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4: 401-404.
- 10 Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov AV: Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 868-874.
- 11 Grech R, Schembri M, Thornton J: Stent-based thrombectomy versus intravenous tissue plasminogen activator in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Interv Neuroradiol* 2015; 21: 684-690.
- 12 Fiehler J, Gerloff C: Mechanical Thrombectomy in Stroke. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 830-836.

Akuter Harnwegsinfekt bei Frauen: Antibiotikum oder NSAR?

Zusammenfassung

In der hausärztlichen Praxis erfolgen 25 % aller Antibiotikaverordnungen für die Therapie akuter, unkomplizierter Harnwegsinfekte. Eine auf Nichtunterlegenheit angelegte, randomisierte Doppelblindstudie bei Frauen (3 x 400 mg Ibuprofen versus 1 x 3 g Fosfomycin für jeweils drei Tage) ergab bei initial symptomatischer Therapie einen um zwei Drittel verminderten Antibiotikaverbrauch. In der Ibuprofen-Gruppe hatten Frauen dafür etwas häufiger Beschwerden, benötigten aber seltener Antibiotika wegen Rezidiv/Rückfall und erlitten öfter unerwünschte Wirkungen.

Ob man mit Hilfe einer Urinkultur in der Praxis, einem abklärenden Gespräch mit betroffenen Frauen und einer u. U. verzögerten Antibiotikaverordnung zu einer gemeinsamen, rationalen Entscheidung (*shared decision making*) kommen kann, müssen weitere Studien klären.

Abstract

Acute urinary tract infections (UTIs) account for 25 % of all antimicrobial treatments by general practitioners. A randomised, double-blind non-inferiority study in women (3 x 400 mg ibuprofen versus 1 x 3 g fosfomycin for three days) resulted in a two third reduction of antibiotic use when initial treatment was only symptomatic. Women in the ibuprofen group, however, showed symptoms more frequently, but needed less frequently antibiotics for UTI recurrence/relapse and suffered more frequently from adverse drug events.

Further studies should find out whether an urine culture plus clarifying conversation and delayed antibiotic prescription will result in shared decision making on a rational basis.

Kochen, M. M.

Etwa die Hälfte aller Frauen (jüngere deutlich häufiger als ältere) erleidet mindestens einmal im Leben einen unkomplizierten Harnwegsinfekt (HWI). Der Begriff „unkompliziert“ ist durch das Fehlen von strukturellen oder funktionalen Veränderungen des Urogenitaltrakts definiert und trifft daher auf die meisten HWI bei Frauen zu, nicht aber auf HWI z. B. bei Schwangeren, älteren Männern oder Kindern (1).

Viele betroffene Frauen suchen erst dann einen Arzt auf, wenn Versuche mit Hausmitteln erfolglos waren. In dieser Situation sind die Erwartungen von Patientin und Arzt groß, die Beschwerden durch die Gabe eines Antibiotikums rasch zum Abklingen zu bringen. Das wiederum führt dazu, dass 25 % aller Antibiotikaverordnungen in der hausärztlichen Praxis für diese Indikation erfolgen.

Da die Symptome in den meisten Fällen aber auch ohne antibiotische Behandlung nach rund einer Woche sistieren und bei einem unkomplizierten Harnwegsinfekt in der Regel keine abwendbar gefährlichen Verläufe zu befürchten sind, sieht die S3-Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin eine rein symptomatische Therapie als vertretbare Option an (2). Dies könnte mithelfen, die beängstigend zunehmende antimikrobielle Resistenzentwicklung zu verlangsamen.

Ob eine solche symptomatische Behandlung einer Antibiotikatherapie unterlegen ist, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, auf Nichtunterlegenheit angelegten Studie bei 494 HWI-Patientinnen aus 42 Hausarztpraxen geprüft.

„Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women“ (3)

Autor/innen aus Universitätsinstituten für Allgemeinmedizin bzw. Public Health/Versorgungsforschung (Göttingen, Hannover, Freiburg, Bremen) sowie der Biometrie am Hamburger Klinikum Eppendorf verglichen

- eine Einmaldosis von 3 g Fosfomycin (plus entsprechende Dosen von Placebo) gegen 3 x 400 mg Ibuprofen für jeweils drei Tage.
- In beiden Gruppen erhielten Frauen mit persistierenden, stärker werdenden oder rezidivierenden Symptomen nach Urinkultur und Präferenz des Hausarztes ein weiteres Antibiotikum.
- Primärer Endpunkt war die Anzahl aller verordneten Antibiotika (Tage 0–28) sowie ein Symptomenscore aus Schweregrad und Beschwerdedauer (Tage 0–7).

Den Ablauf vom Screening möglicher Teilnehmerinnen über die Randomisierung bis zur Auswertung zeigt die folgende Abbildung 1.

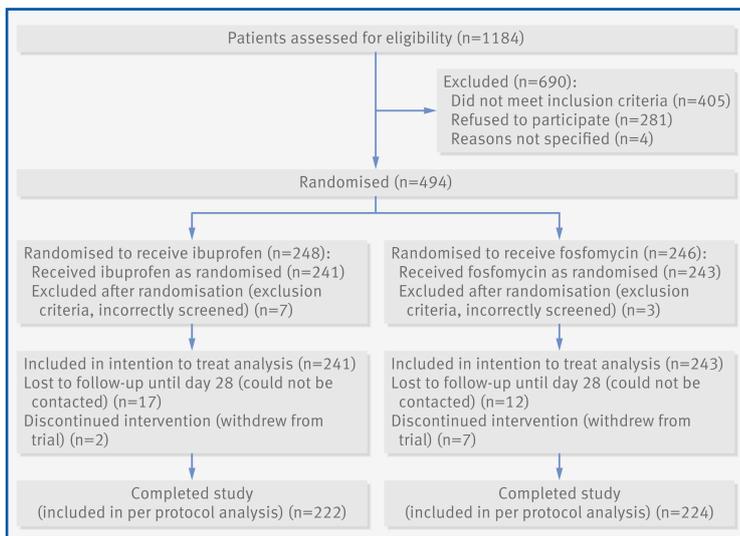


Abbildung 1:
Ablaufschema der Studie

Wichtigste Ergebnisse

- Nach sieben Tagen waren in der Ibuprofen-Gruppe 70 % der Patientinnen beschwerdefrei, in der Fosfomycin-Gruppe 82 % (Unterschied nicht signifikant).
- Die symptomatische Behandlung mit Ibuprofen verminderte die Gesamtzahl verordneter Antibiotika im Vergleich zur Fosfomycin-Gruppe um zwei Drittel (85 versus 243).
- Rezidive/Rückfälle, die bis zum 28. Tag eine weitere antimikrobielle Behandlung erforderten, waren in der Ibuprofen-Gruppe mit n = 27 (11 %) seltener als in der Fosfomycin-Gruppe mit n = 34 (14 %).
- Fünf Frauen in der Ibuprofen- und eine Frau in der Fosfomycin-Gruppe entwickelten eine Pyelonephritis (statistisch nicht signifikant).
- Bei vier Frauen in der Ibuprofen-Gruppe traten ernsthafte Nebenwirkungen auf, die zur Krankenhausaufnahme führten (wobei wahrscheinlich nur die akute gastrointestinale Blutung einer Patientin als Nebenwirkung von Ibuprofen gewertet werden kann).

Kommentar

Die Hypothese der Studie, die symptomatische Therapie mit Ibuprofen sei der Behandlung mit Fosfomycin nicht unterlegen (also gleichwertig), musste verworfen werden. Alle Patientinnen mit unkompliziertem HWI initial immer symptomatisch und ohne Antibiotikum zu behandeln, erscheint deshalb wahrscheinlich zu mutig.

Andererseits sollte die Möglichkeit, erhebliche Mengen an Antibiotika einzusparen, nicht einfach liegengelassen werden. Wie könnte man diesen Konflikt in der Praxis lösen?

Ein detaillierter Blick in die Ergebnisse zeigt, dass *Frauen mit positiver Urinkultur* eine ausgeprägtere Symptomatik aufwiesen und häufiger im Urinstix auffielen. Vereinfacht gesagt, sie waren etwas kränker als die Patientinnen mit negativer Urinkultur.

Die gängigen hausärztlichen Leitlinien sehen keine routinemäßige Kultur vor, weil in über 85 % der Fälle E. coli nachgewiesen werden kann.

Würde man in der Praxis aber *bei allen Frauen mit Hilfe eines Eintauchnährbodens eine Urinkultur anfertigen* und bei positivem Ausfall die Einstellung der Frauen zu Antibiotika erfragen, könnte man vielleicht viele derjenigen herausfiltern, die von einer antimikrobiellen Behandlung eher profitieren würden.

Fällt die Urinkultur hingegen negativ aus bzw. wäre die Einstellung der Patientin von vornherein kritisch gegenüber Antibiotika, könnte man mit gutem Gewissen den Frauen zuraten, zunächst symptomatisch und nur bei Verschlechterung antibiotisch zu behandeln (nur in diesem Fall würde die Betroffene ein bereits ausgefülltes Rezept in der Apotheke einlösen – *delayed antibiotic prescription*).

Ob ein solches Konzept der gemeinsamen Entscheidungsfindung tatsächlich tragfähig ist und zu einer erheblichen Antibiotikaeinsparung beitragen würde, müsste allerdings in weiteren Studien ausgelotet werden.

Interessenkonflikte

Der Verfasser ist Koautor der besprochenen Studie.
Keine weiteren Interessenkonflikte.

Fazit für die Praxis

Viele Frauen mit den Beschwerden eines akuten HWI suchen einen Arzt erst nach erfolglosen Versuchen mit Hausmitteln auf, sodass hohe Erwartungen bestehen, die Symptomatik durch die Gabe eines Antibiotikums zu behandeln. Da die Symptome in den meisten Fällen aber auch ohne antimikrobielle Therapie sistieren, könnte eine rein symptomatische Therapie die zunehmende Resistenzentwicklung verlangsamen.

Eine auf Nichtunterlegenheit angelegte, randomisierte Doppelblindstudie in hausärztlichen Praxen (3 x 400 mg Ibuprofen versus 1 x 3 g Fosfomycin für jeweils drei Tage) ergab bei initial symptomatischer Therapie einen um 67 % verminderten Antibiotikaverbrauch. In der

Ibuprofen-Gruppe waren Frauen etwas seltener beschwerdefrei, benötigten seltener Antibiotika wegen Rezidiv/Rückfall und erlitten häufiger unerwünschte Wirkungen.

Ob man mit Hilfe einer Urinkultur in der Praxis, einem abklärenden Gespräch mit betroffenen Frauen und einer u. U. verzögerten Antibiotikaverordnung zu einer gemeinsamen, rationalen Entscheidung (*shared decision making*) kommen und auf diesem Weg erhebliche Mengen an Antibiotika einsparen könnte, müssen weitere Studien zeigen. Bei der Aktualisierung von hausärztlichen Leitlinien sollten die Ergebnisse dieser und ggf. künftiger Studien mit einfließen.

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Freiburg
mkochen@gwdg.de

Literatur

- 1 Tarr P, Baumann K, Wallnöfer A et al.: Akute Harnwegsinfektionen, Teil 1: HWI in der Praxis. Schweiz Med Forum 2013; 13: 467-471.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Hrsg.): Brennen beim Wasserlassen. DEGAM-Leitlinie Nr. 1. Düsseldorf: Omikron Publishing, 2009.
- 3 Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM et al.: Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. BMJ 2015; 351: h6544.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Tolvaptan bei Zystennierenerkrankungen

Zusammenfassung

Tolvaptan hemmt den Vasopressin-2-Rezeptor in den Sammelrohren der Niere. Das Zystenwachstum bei Zystennierenpatienten soll dadurch gehemmt und die Nierenfunktion erhalten werden. Es ist in Europa, aber nicht in den USA zugelassen. Die Nebenwirkungen können erheblich sein. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, der eigentlichen Zielgruppe, liegen bisher keine Daten vor, die eine Verordnung rechtfertigen könnten.

Zeier, M.

Abstract

Tolvaptan inhibits the vasopressin-2-receptor in the collecting ducts of the kidney. Cyst growths in patients with cystic kidney disease is allegedly arrested and kidney function preserved. Tolvaptan has a marketing authorisation in the European Union, but not in the USA. The adverse effects may be substantial. For patients with impaired kidney function, the actual target group, there are no data yet available that would warrant prescription.

Tolvaptan ist eine Substanz, die den sogenannten Vasopressin-2-Rezeptor in den Sammelrohren beeinflusst und zu einer verstärkten Wasserausscheidung führt. Es ist eine oral verfügbare Substanz.

Pathophysiologie

Durch die verstärkte Wasserausscheidung und die Hemmung von Signalkaskaden in der Zelle vermutet man eine reduzierte Flüssigkeitssekretion in die durch das PKD (Polycystic kidney disease)-Gen mutierte Zelle bzw. *in die daraufhin* entstandene Zyste und dadurch eine Verminderung des Zystenwachstums bei Zystennierenpatienten. Darüber hinaus soll die Zellproliferation gehemmt werden, sodass die Zunahme des Zystenvolumens unabhängig von der Flüssigkeitsmenge ebenfalls reduziert wird. Die Voruntersuchungen an Zellkulturen und Tiermodellen beruhen hauptsächlich auf den Arbeiten von Vincent Torres, die in den vergangenen 15 Jahren erfolgten (1-5).

Welche Untersuchungsmethoden wurden vorgenommen?

Aufgrund der verbesserten bildgebenden Diagnostik können Zystenvolumina und Nierengrößen heute besser vermessen und dargestellt werden. Bereits in den achtziger Jahren war von Franz und Reubi (6) in Bern der Verdacht geäußert worden, dass die Zystengröße mit der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) korreliert. Diese beiden Messparameter (Zystenwachstum und Abfall der GFR) wurden als Endpunkte für die Studien u. a. zu Tolvaptan gewählt (7).

Die sogenannte TEMPO-Studie (8), eine Phase-3-Studie, zeigte einen verminderten GFR-Abfall für 1/Serumkreatinin und errechnete GFR. Für 1/Serumkreatinin war die Differenz im Hinblick auf GFR-Verlust 1,2 ml/min in 36 Monaten (d. h. weniger Funktionsverlust). Für die errechnete GFR waren es 0,98 ml/min im selben Zeitraum.

Die weitere Analyse ergab (8), dass vor allem bei über 35-jährigen Zystennierenpatienten mit Hypertonie und Patienten mit einer GFR von < 80 ml/min oder einem Nierenvolumen von > 1500 ml die Verminderung der GFR unter Tolvaptan am geringsten war.

Auch die Nierenschmerzen als potenzieller Marker für das Zystenvolumen waren unter Tolvaptan geringer ausgeprägt als bei Patienten, die mit Placebo behandelt worden sind.

Zulassungsstudien

Es wurden verschiedene Studien durchgeführt, unter anderem die bereits oben erwähnte sogenannte TEMPO-Studie (8), eine Phase-3-Studie. Bezüglich der Nebenwirkungen waren die Hauptbeschwerden Durst, Polyurie, Nykturie, Pollakisurie und Polydipsie. Diese Nebenwirkungen sind aufgrund des Wirkungsmechanismus zu erwarten. Ein weiterer wichtiger Punkt ist der Anstieg der Leberwerte im Vergleich zu Placebo.

Wie ist der aktuelle Stand bezüglich der Zulassungsbehörden?

Die europäische Zulassung für die Behandlung erfolgte im Mai 2015 (9). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sieht die mögliche Therapieoption im Vergleich zu Placebo als überlegen an. Allerdings ist diese Zulassung mit Auflagen verbunden. Es muss eine Schulung für Patienten und für medizinisches Fachpersonal (inkl. Ärzte) erfolgen. Zusätzlich ist ein kontrolliertes Abgabesystem erforderlich und Leberwertkontrollen müssen Teil der Patientenführung sein (10).

Im Gegensatz dazu hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA keine Zulassung erteilt (11). Sie hat das Nierenvolumen nicht als primären Endpunkt akzeptiert und sieht ein größeres Problem in den Nebenwirkungen, insbesondere in den Nebenwirkungen für die Leber. Die Patientenzahl sei außerdem zu gering und die Nachbeobachtungszeit zu kurz. Die FDA fordert weitere Studien bevor sie einer Zulassung zustimmen kann. Insbesondere fordert sie Studien bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz CKD (Chronic kidney disease) 2–3.

Wie sind die Voraussetzungen für die Verschreibung von Tolvaptan (Handelsname Jinarc®) in Deutschland?

Das Medikament ist seit Anfang August 2015 verfügbar. Eine Nutzen-Risiko-Prüfung ist nicht notwendig, da die Substanz bereits 2009 in der Indikation Hyponatriämie zugelassen wurde (12).

Basierend auf den Forderungen der EMA (10) muss Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten vorliegen. Es muss eine Schulung und Listung aller geschulten Ärzte bei der Firma Ozuka Pharma GmbH (Hersteller) hinterlegt werden. Der Großhändler muss vor Abgabe an die Apotheke überprüfen, dass die verordnenden Ärzte erfasst sind. Der Name und die Adresse des Arztes muss im Rahmen des Bestellsystems an den Großhändler übermittelt werden.

Derzeitige Kontraindikationen

Erhöhung der Leberwerte (dies wird noch zusätzlich differenziert, ohne dass hier jetzt genau darauf eingegangen wird). Sicherheitskontrollen: Leberwerte und Gesamtbilirubin

vor Behandlungsbeginn, bis Monat 18 monatlich die Leberwerte, nach Monat 18 vierteljährlich die Leberwerte ebenso der S-Kreatininspiegel und die Elektrolyte. Selbstverständlich ist auf Symptome der Dehydratation und Elektrolytstörung zu achten.

Gibt es Interaktionen?

Tolvaptan kann mit folgenden Arzneimitteln in Wechselwirkung treten: CYP3A-Hemmer (z. B. Ketoconazol oder Grapefruitsaft), mit CYP3A-induzierenden Substanzen (z. B. Rifampicin und Johanniskraut) oder mit CYP3A-Substraten (Warfarin oder Amiodaron). Außerdem muss darauf geachtet werden, dass ausgeprägte CYP3A-Hemmer die Wirkung von Tolvaptan steigern und die Dosis dann reduziert werden muss.

Wie wird Tolvaptan dosiert?

Bei Behandlungsbeginn wird mit 45 mg morgens begonnen, nachmittags werden 15 mg hinzugefügt. Die Tagesgesamtdosis beträgt 60 mg. Nach einem Monat wird nur nachmittags von 15 mg auf 45 mg erhöht, sodass die Tagesgesamtdosis 90 mg beträgt. Nach einem weiteren Monat werden zu den 90 mg insgesamt wieder nachmittags 30 mg hinzugefügt, sodass die Enddosis von 120 mg erreicht wird. Dies geschieht unter den oben genannten Sicherheitsmaßnahmen. Das Medikament soll 30 Minuten nüchtern vor Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Kommentar

Die Zulassungsdiversifizierung (Europa ja, USA nein) stellt erhebliche Probleme dar. Die Fallzahl ist relativ gering und es besteht das große Risiko, dass Patienten bereits jetzt die Verschreibung des Medikaments einfordern und Studien daher verlassen. Damit ist eine wissenschaftliche Beurteilung der Wirkung des Medikaments problematisch. Bislang liegen auch keine Daten „zu harten Endpunkten“ vor, insbesondere für das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz. Die Nebenwirkungen sind klinisch relevant, insbesondere die Dehydratation, die Elektrolytverschiebung und die Veränderungen der Leberwerte. Außerdem ist bislang unklar, welcher Patient tatsächlich behandelt werden sollte. Erste Ergebnisse zeigen ja, dass eher der Patient mit eingeschränkter Nierenfunktion hierfür in Frage kommen würde.

Fazit für die Praxis

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann zur Gabe von Tolvaptan bei Zystennierenerkrankung noch nicht geraten werden.

Literatur

- 1 Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE: Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; 9: 1323-1326.
 - 2 Torres VE, Wang X, Qian Q et al.: Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004; 10: 363-364.
- (Zitate 3–12 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Martin Zeier, Heidelberg
martin.zeier@med.uni-heidelberg.de

- 3 Wang X, Gattone V II, Harris PC, Torres VE: Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 846-851.
- 4 Wang X, Wu Y, Ward CJ et al.: Vasopressin directly regulates cyst growth in the polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 102-108.
- 5 Higashihara E, Torres VE, Chapman AB et al.: Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2499-2507.
- 6 Franz KA, Reubi FC: Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 526-529.
- 7 Torres VE, Meijer E, Bae KT et al.: Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3/4 study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 692-699.
- 8 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al.: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-2418.
- 9 European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report Jinarc® (Tolvaptan): Product Information: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002788/WC500187921.pdf. Stand: 12. Juni 2015. Zuletzt geprüft: 28. Januar 2016.
- 10 European Medicines Agency (EMA): Summary of the risk management plan (RMP) for Jinarc (tolvaptan): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002788/WC500183093.pdf. EMA/156109/2015, Stand: April 2015. Zuletzt geprüft: 28. Januar 2016.
- 11 U.S. Food and Drug Administration (FDA): Summary Minutes of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, August 5, 2013: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM373520.pdf>. Zuletzt geprüft: 28. Januar 2016.
- 12 European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report Samsca® (Tolvaptan): Product Information: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000980/WC500048716.pdf. Stand: 29. September 2014. Zuletzt geprüft: 28. Januar 2016.

Erhöhen Protonenpumpeninhibitoren das Risiko einer Demenzentwicklung bei älteren Menschen?

Zusammenfassung

Ältere Menschen, die regelmäßig Protonenpumpeninhibitoren (PPI) einnehmen, könnten ein signifikant höheres Risiko haben, eine Demenz zu entwickeln. Zu diesem Ergebnis kommt eine große prospektive Kohortenstudie aus Deutschland, die im Februar 2016 in JAMA Neurology publiziert wurde (1). Stärken und Schwächen dieser Studie werden diskutiert.

Rosien, U.

Abstract

Older people who are on regular proton pump inhibitor (PPI) treatment may have a significantly higher risk to develop dementia. This is the result of a large prospective cohort study from Germany which was published in February, 2016 in JAMA Neurology (1). Strengths and limitations of this study are discussed.

Studiendesign

Ausgewertet wurden die Daten von über 73.000 Versicherten der allgemeinen Ortskrankenkassen Deutschlands im Alter von 75 Jahren oder älter über den Zeitraum von 2004 bis 2011 aus einem Gesamtkollektiv von insgesamt 220.000 Versicherten (1). Berücksichtigt wurden Alter, Geschlecht, Diagnosen aus ambulanten und stationären Behandlungen und Medikamentenverordnung. Eingeschlossen waren Patienten, die entweder keine oder eine regelmäßige Verordnung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) hatten. Letzteres beinhaltete die Verordnung in jedem Quartal und betraf knapp 3000 Teilnehmer der Kohorte. Patienten, die nur unregelmäßig Verordnungen von PPI erhielten, waren ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen waren Patienten, bei denen innerhalb des ersten Jahres (2004) die Diagnose einer Demenz gestellt wurde oder bei denen die Demenzdiagnose nur in einem Quartal des Beobachtungszeitraumes dokumentiert war. Es wurde nicht zwischen den verschiedenen Demenzformen unterschieden. In die Kovarianzanalyse gingen als mögliche begleitende Risikofaktoren neben Alter und Geschlecht die Verordnung von fünf oder mehr Medikamenten sowie als Komorbiditäten Schlaganfall, ischämische Herzkrankheit, Depression und Diabetes ein.

Ergebnisse

Die regelmäßige Einnahme von PPI war mit einem 1,44-fach erhöhten Risiko der Entwicklung einer Demenz assoziiert (Konfidenzintervall [CI]: 1,36–1,52; $p < 0,001$ %). In der Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der genannten begleitenden Risikofaktoren erhöhte sich das relative Risiko auf 1,66 (CI 1,57–1,76; $p < 0,001$ %). Das Risiko war gering höher beim männlichen Geschlecht und in der Altersgruppe der 75- bis 80-Jährigen verglichen mit den noch Älteren.

Kommentar

Die wichtigsten Indikationen zum Einsatz von PPI sind die gastroösophageale Refluxkrankheit und die Therapie/Vorbeugung von peptischen Ulcera (2;3). Insbesondere bei

der gastroösophagealen Refluxkrankheit werden die PPI oft über Jahre verordnet. Die Verordnungszahlen der PPI sind in den letzten zehn Jahren um mehr als das Dreifache angestiegen (4). Es gibt Hinweise, dass ein relevanter Anteil der Indikationsstellung, der Höhe und der Dauer der Behandlung nicht adäquat ist (5). Umso mehr muss eine potenzielle Erhöhung des Demenzrisikos um 50 % als relevant angesehen werden. In einem begleitenden Editorial zu dem Artikel in JAMA Neurology werden für die USA jährlich zusätzlich 10.000 Demenzerkrankungen durch regelmäßige PPI-Einnahme hochgerechnet (6). Die Validität der Ergebnisse der hier präsentierten großen Kohortenstudie werden unterstützt von einer 2015 publizierten Studie der allgemeinen Ortskrankenkassen in Deutschland. In dieser Studie zu Alterung, Kognition und Demenz bei 3300 Personen in der Primärversorgung (AgeCoDe), die einem regelmäßigen und genauen kognitiven Assessment unterzogen wurden, fand sich eine Assoziation von regelmäßiger PPI-Einnahme und Demenz in gleicher Größenordnung.

Trotz der hochsignifikanten Ergebnisse kann zunächst nur von einer Assoziation zwischen der dauerhaften Einnahme der PPI bei Älteren und der Entwicklung einer Demenz gesprochen werden. Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz wurden in der Arbeit nicht geprüft (u. a. Alkoholkonsum, Bildung, Familienanamnese, Umweltfaktoren) (6–8). Auch kommt eine weitere aktuelle Kohortenstudie aus Deutschland zu einem anderen Ergebnis mit einem Risikofaktor der PPI-Einnahme von knapp, aber signifikant unter 1 (9). Ein kausaler Zusammenhang zwischen PPI und dem Risiko einer demenziellen Entwicklung muss erst durch weitere Studien untersucht werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Fazit für die Praxis

Es erscheint möglich, dass die regelmäßige Einnahme von PPI mit einem gesteigerten Risiko für die Entwicklung einer Demenz zumindest bei älteren Personen assoziiert ist. Vor dem Hintergrund der rasanten Zunahme

der Verordnung von PPI in den letzten zehn Jahren ermahnen die vorgelegten Daten, die Indikation zur Langzeitverordnung von PPI sorgfältig zu stellen.

Literatur

- Gomm W, von HK, Thome F et al.: Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol 2016; 73: 410-416.
- Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al.: [S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013]. Z Gastroenterol 2014; 52: 1299-1346.
- Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P et al.: S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Z Gastroenterol 2016; 54: 327-363.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM: Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. Am J Manag Care 2010; 16: e228-e234.
- Kuller LH: Do Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Dementia? JAMA Neurol 2016; 73: 379-381.
- Crichton GE, Elias MF, Davey A et al.: Higher Cognitive Performance Is Prospectively Associated with Healthy Dietary Choices: The Maine Syracuse Longitudinal Study. J Prev Alzheimers Dis 2015; 2: 24-32.
- Tzivian L, Dlugaj M, Winkler A et al.: Long-Term Air Pollution and Traffic Noise Exposures and Mild Cognitive Impairment in Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of the Heinz Nixdorf Recall Study. Environ Health Perspect 2016; Epub ahead of print.
- Booker A, Jacob LE, Rapp M et al.: Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. Int Psychogeriatr 2016; Epub ahead of print.

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

Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten eine Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei **Markteinführung** und nach der **frühen Nutzenbewertung** des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V) zeitnah zur Verfügung zu stellen. „Neue Arzneimittel“ enthält Informationen zu Indikation und Bewertung sowie zu klinischen Studien und unerwünschten Arzneimittelwirkungen neu zugelassener Arzneimittel/neu zugelassener Indikationen in der Europäischen Union (EU). Diese basieren auf den Angaben des Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und weiteren zur Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung und des Beschlusses des G-BA zur Nutzenbewertung dargestellt.

Alirocumab (Praluent®) ▼* (frühe Nutzenbewertung)

Alirocumab ist ein Vertreter der Wirkstoffklasse der PCSK9-Hemmer. Bei der PCSK9-Hemmung handelt es sich um ein neues pharmakologisches Wirkprinzip. Genetische Studien haben gezeigt, dass inaktivierende Mutationen im PCSK9-Gen mit niedrigem LDL-C und einer geringen Inzidenz der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind. PCSK9-Hemmer fördern den Abbau von LDL-Cholesterin in der Leber. Das Enzym PCSK9 bindet anstelle von LDL-Cholesterin an die LDL-Rezeptoren der Leberzellen und führt zu einem Abbau der Rezeptoren. Dadurch steigt der Cholesterinspiegel im Blut. Alirocumab blockiert das Enzym, die Zahl der LDL-Rezeptoren steigt und die Cholesterinwerte sinken.

Alirocumab ist zugelassen begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens hat der G-BA in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergaben sich hieraus drei Fragestellungen (siehe Tabelle 1).

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

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab (nach (1))

Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A	Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
B	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt	andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie
C	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)

Die AkdÄ (2) sieht wie das IQWiG (1) für Alirocumab anhand der vorgelegten Studienergebnisse keinen Nachweis für einen patientenrelevanten Zusatznutzen, auch nicht bezüglich der vom G-BA vorgegebenen und definierten Fragestellungen:

1. Die vorgelegten Studien bilden nicht ausreichend die Patientenkollektive ab, auf die sich die Fragestellungen beziehen.
2. Die vorgelegten Studien haben Alirocumab in den einzelnen Fragestellungen nicht adäquat mit der jeweiligen, vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) verglichen.
3. Verwertbare patientenrelevante Endpunkte wurden in den Studien nicht erhoben und/oder systematisch ausgewertet.
4. Alle bisherigen Studien verwendeten zum Wirksamkeitsnachweis den LDL-C-Wert, der – zumindest über alle Indikationen hinweg – und für alle Wirkstoffklassen gleichermaßen keinen ausreichend validierten Surrogatparameter darstellt.
5. Dies gilt für Alirocumab insbesondere, da es sich um den Vertreter eines neuen pharmakologischen Wirkprinzips handelt, für das ein Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auch durch andere Mittel der Wirkstoffklasse noch nicht belegt ist.
6. Selbst wenn die LDL-C-Werte als ausreichender Surrogatparameter für Aspekte zur Wirksamkeit akzeptiert werden, fehlen ausreichende Erkenntnisse zur Sicherheit des Wirkstoffs, insbesondere in der Langzeitbehandlung.

Die AkdÄ kommt daher in ihrer Stellungnahme zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Alirocumab derzeit nicht belegt ist. Des Weiteren empfiehlt die AkdÄ eine Neubewertung der Datenlage frühestens nach Ablauf eines Jahres, wenn klinische Studien vorliegen (ODYSSEY Outcomes), die verwertbare Ergebnisse für Alirocumab in einzelnen Anwendungsgebieten liefern könnten.

Der G-BA sieht in seinem Beschluss vom 04.05.2016 ebenfalls für alle drei Fragestellungen keinen Zusatznutzen für Alirocumab (3):

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die Statine infrage kommen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Literatur

- 1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Alirocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte- Nr. 362: https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A15-47, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 362, Stand: 11. Februar. 2016.
- 2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Alirocumab, Nr. 362, A15-47, Version 1.0, Stand: 11. Februar 2016. Berlin, 7. März 2016.
- 3 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Alirocumab: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/beschluesse>. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 4. Mai 2016.

Der Artikel wurde am 8. Juni 2016 vorab online veröffentlicht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Vergiftung durch Naphazolin-Nasentropfen bei einem 15 Monate alten Kind

Zusammenfassung

Ein 15 Monate alter, sonst gesunder, Junge erhielt wegen seit zwei Wochen persistierendem Atemwegsinfekt Nasentropfen laut Rezeptur mit Naphazolin und Dexamethason. Der Junge erlitt kurz nach der ersten Applikation einen kurzzeitigen Tonusverlust und war danach die ganze Nacht unruhig und schwitzte stark, zudem erbrach er einmalig. Dem Vater fiel auf, dass die Dosis auf dem Nasentropfenetikett nicht mit dem Rezept übereinstimmte. Nach Vorstellung beim Kinderarzt erfolgte die stationäre Aufnahme mit dem Bild einer Naphazolin-Intoxikation. Rezepturen sollten nur ausgestellt werden, falls es für die jeweilige Indikation kein geeignetes Fertigarzneimittel gibt. Vor allem in der Pädiatrie können Fehler in der Berechnung zur starken Überdosierung mit der Folge der Vergiftung des Patienten führen.

Paulides, M.
Rascher, W.

Abstract

A 15-month-old otherwise healthy boy received naphazoline and dexamethasone nasal drops according to formulation for an upper respiratory tract infection persisting for two weeks. Shortly after administration the patient developed loss of muscle tone of short duration and was thereafter agitated, perspired profusely and vomited once. The father noticed that the dosage on the nasal drops label did not correspond to the dosage on the formulation prescription. After consulting the paediatrician, the child was admitted to a paediatric ward with signs of naphazoline intoxication. Formulations should be only prescribed in case there is no available commercially manufactured drug. Miscalculations can, particularly so in paediatrics, lead to severe overdosing with resulting poisoning of the patient.

Das Imidazolinderivat Naphazolin ist ein direkt wirkendes α -Sympathomimetikum (1;2). Es führt eine schnelle und anhaltende Vasokonstriktion herbei und wird deshalb zur Schleimhautabschwellung angewandt. Es wird in Nasentropfen und -sprays zur Vorbereitung einer Rhinoskopie, zur Nasenschleimhautabschwellung bei Schnupfen und zur Erleichterung des Sekretabflusses bei Nasennebenhöhlenentzündungen angewendet (1;2).

Fallbeispiel aus dem Spontanmeldesystem (AkdÄ-Nr. 165521)

Ein 15 Monate alter, sonst gesunder, Junge leidet seit zwei Wochen an einem Atemwegsinfekt mit Koryza und starkem Husten. Er wird mit einem Hustensaft aus Thymian- und Efeu-Extrakt und mit dem β -Sympathomimetikum Salbutamol als Tropfen behandelt, was allerdings zu keiner Besserung führt. Bei erneuter Vorstellung beim Kinderarzt verschreibt dieser Nasentropfen laut Rezeptur mit Naphazolinhydrochlorid 0,25 mg, Dexamethasonhydrogendiphosphat 1,32 mg, Natriumchloridlösung 0,9 % ad 10 g. Nach der ersten Gabe beobachtete der Vater beim Kind einen kurzzeitigen Tonusverlust und im Verlauf wechselnde Phasen von Agitiertheit, starkem Schwitzen, Tachykardie und Somnolenz. Einmalig habe das Kind erbrochen. Dem Vater fiel auf, dass die Dosis auf dem Nasentropfenetikett nicht mit dem Rezept übereinstimmte. Auf dem Etikett waren 0,25 g Naphazolinhydrochlorid vermerkt, also eine tausendfache (!) Überdosierung. Nach Vorstellung

beim Kinderarzt erfolgte die stationäre Aufnahme mit dem Bild einer Naphazolin-Intoxikation mit den Symptomen Somnolenz, Hyperhidrosis, Miosis und Erbrechen. Laborchemisch wie auch im EKG und EEG stellten sich unauffällige Befunde dar und das Kind konnte nach zwei Tagen der kardiorespiratorischen Überwachung in stabilem Allgemeinzustand entlassen werden.

Naphazolin sollte – falls überhaupt – nur mit großer Vorsicht bei Säuglingen und Kleinkindern angewendet werden (1). Nach topischer Gabe ist eine systemische Absorption beschrieben (1). Die in der Literatur angegebenen empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich. So werden bei Kindern ab sechs Jahren 0,025-prozentige (1) oder 0,05-prozentige (2) Lösungen für die nasale Anwendung empfohlen. Für Kinder unter sechs Jahren konnten keine Empfehlungen gefunden werden. Insbesondere Nasentropfen mit Naphazolin und Dexamethason sind sehr problematisch, da diese Rezeptur eigentlich auf einen Boratpuffer angewiesen ist, der allerdings inzwischen als bedenklich eingestuft wurde und nicht mehr verwendet wird (3). Eine praktikable Ersatzrezeptur ist aufgrund galenischer Probleme schwierig (3). Mehrere Präparate mit Naphazolin und Dexamethason haben keine Nachzulassung erhalten (4).

Im vorliegenden Fall wurde bei einem mit einem Sympathomimetikum vorbehandelten Kleinkind ein nicht für diese Altersgruppe empfohlenes Sympathomimetikum in einer nicht empfohlenen Rezeptur verordnet, welche von der Apotheke falsch in einer tausendfach höheren Dosierung zubereitet wurde: Eine sehr unglückliche Verkettung von Fehlern. Zum Glück verordnete die Kinderärztin eine zehnfach niedrigere Dosis (0,25 mg ad 10 g = 0,0025 %, statt der wahrscheinlich intendierten 0,025 %), sodass der kleine Patient „nur“ die hundertfache Überdosis erhielt. Die lebensbedrohliche Vergiftung des Kindes hätte wohl vermieden werden können, wenn ein für diese Indikation verfügbares Fertigarzneimittel eingesetzt worden wäre.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Fazit für die Praxis

Rezepturen sollten nur ausgestellt werden, falls es für die jeweilige Indikation kein geeignetes Fertigarzneimittel gibt. Vor allem in der Pädiatrie können Fehler in der Berechnung zu einer starken Überdosierung mit der Folge der Vergiftung des Patienten führen. Rezep-

turen sollten als standardisierte Rezepturen der jeweils aktuellen Fassung des „Neuen Rezeptur-Formulariums“ ausgestellt werden; überholte oder bedenkliche Rezepturen sollten nicht mehr ausgestellt werden.

Literatur

- 1 Reynolds JEF (Hrsg.): Martindale. The extra pharmacopoeia. 30. Aufl.; London: The Pharmaceutical Press, 1993.
- 2 Beck T, Green K, Günther J et al.: Braun R. (Hrsg.): Arzneistoff-Profil: Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe. 28. Ergänzungslieferung; Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, 2015.
- 3 ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.): Deutscher Arzneimittel-Codex: Neues Rezeptur-Formularium (NRF): Dexamethason-Nasenspray problematisch. Newsletter Kalenderwoche 51/2011: <http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=128>. Zuletzt geprüft: 5. Oktober 2015.
- 4 BfArM-Nachzulassung: Lösungsliste von Arzneimitteln. Ende der Verkehrsfähigkeit am 30.06.2003: http://www.paracelsus.de/recht/med_nov.pdf. Zuletzt geprüft: 5. Oktober 2015.

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

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher, Erlangen,
wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

Thrombozytopenie unter Behandlung mit Saxagliptin

Zusammenfassung

Ein 80 Jahre alter Patient wird bei Thrombozytopenie mit petechialen Einblutungen am gesamten Integument und Epistaxis stationär aufgenommen. Etwa zwei Wochen vorher hatte eine Therapie mit Saxagliptin bei Diabetes mellitus Typ 2 begonnen. Der Patient sprach weder auf eine Substitution mit Thrombozytenkonzentraten noch auf intravenöse Kortikosteroide an. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient pectanginöse Beschwerden, einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und eine Sepsis und verstarb.

Paulides, M.
Greinacher, A.

Abstract

An 80-year-old patient is admitted for thrombocytopenia with petechial bleeding of the whole integument and epistaxis. About two weeks prior, treatment with saxagliptine for diabetes mellitus type 2 had commenced. The patient did not respond to platelet transfusions nor to intravenous corticosteroids. Subsequently the patient developed acute coronary syndrome (NSTEMI) and septicemia and passed away.

Saxagliptin ist ein Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4)-Inhibitor und wird bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 als orales Antidiabetikum eingesetzt (1). Die Induktion einer Thrombozytopenie ist in der Fachinformation nicht als mögliche Nebenwirkung aufgeführt (1).

Fallbeispiel aus dem Spontanmeldesystem (AkdÄ-Nr. 164126)

Ein 80 Jahre alter Patient wird bei Thrombozytopenie mit petechialen Einblutungen am gesamten Integument und Epistaxis stationär aufgenommen. Etwa zwei Wochen vorher hatte eine Therapie mit Saxagliptin bei Diabetes mellitus Typ 2 begonnen. Als weitere Begleiterkrankungen bestehen arterielle Hypertonie und eine bekannte KHK.

Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme:

<i>Saxagliptin 2,5 mg</i>	1 – 0 – 0	seit ca. zwei Wochen
<i>Metoprolol 100 mg</i>	½ – 0 – ½	seit Jahren
<i>Simvastatin 20 mg</i>	0 – 0 – 1	seit Jahren
<i>ASS 100 mg</i>	0 – 1 – 0	seit Jahren

Die Thrombozytopenie wurde bei der Abklärung von akut auftretenden Petechien und Hämatomen vom Hausarzt festgestellt. Bei Krankenhausaufnahme zeigten sich zahlreiche, konfluierende Petechien und Teerstuhl. Die Thrombozytenwerte betragen 2000/µl, der Hb 8,8 g/dl, und die Leukozyten 17.500/µl.

Die Transfusion eines Thrombozytenkonzentrats führte zu einer akuten Transfusionsreaktion mit Schüttelfrost und Fieber, ohne Anstieg der Thrombozytenwerte. Trotz Kortikosteroidtherapie blieben die Thrombozytenwerte bei < 5000/µl. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient pectanginöse Beschwerden, einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und eine Sepsis und verstarb.

Der Fall ist hochgradig verdächtig für das Vorliegen einer medikamenteninduzierten Immunthrombozytopenie. Hierbei bilden das Medikament oder eines seiner Metaboliten

zusammen mit einem Protein auf der Thrombozytenmembran ein Neoepitop. Meistens sind die Glykoproteinkomplexe IIb/IIIa oder Ib/IX betroffen (2). Der Patient bildet Antikörper gegen das Neoepitop, die an die medikamentenbeladenen Thrombozyten binden. Dies führt zum schnellen Abbau der Thrombozyten. Medikamenteninduzierte Immunthrombozytopenien treten typischerweise ca. 7–14 Tage nach Beginn der Einnahme des Medikaments auf oder akut am gleichen Tag, wenn der Patient durch frühere Einnahme des Medikaments bereits immunisiert ist (3). Die Thrombozytenwerte fallen fast immer auf Werte $< 5000/\mu\text{l}$. Petechien und Blutungen sind typische Komplikationen.

Die Thrombozytenwerte steigen erst nach Absetzen des Medikaments wieder an, in der Regel dauert dies vier bis fünf Halbwertszeiten des Wirkstoffs. Thrombozytentransfusionen führen nicht zum Anstieg der Thrombozytenwerte, solange Antikörper und Medikament noch zirkulieren.

Der Nachweis der medikamentenabhängigen Antikörper ist in spezialisierten Laboratorien möglich. Die Sensitivität der Labortests ist relativ gering, insbesondere, wenn Metaboliten die Auslöser der Thrombozytopenie sind – bei positivem Antikörpernachweis ist die Diagnose allerdings gesichert.

Patienten mit hohen Titern an Antikörpern gegen Thrombozytenproteine zeigen bei der Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates oft Symptome einer febrilen Transfusionsreaktion. Diese werden verursacht durch die Aktivierung von Thrombozyten und die Bildung von Immunkomplexen, durch die Monozyten und Makrophagen aktiviert werden.

Im vorliegenden Fall ist die Thrombozytopenie ca. zwei Wochen nach Beginn von Saxagliptin aufgetreten, sie war schwer und mit Petechien und gastrointestinalen Blutungen assoziiert. Die Thrombozytenwerte sind nach der Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates nicht angestiegen und die Transfusion war mit einer Transfusionsreaktion verbunden, wie sie typischerweise bei der Transfusion immunologisch unverträglicher Thrombozytenkonzentrate auftritt.

Zeit des Auftretens, Schwere der Thrombozytopenie, Refraktärität gegenüber der Thrombozytentransfusion und die damit assoziierte Transfusionsreaktion weisen darauf hin, dass bei dem Patienten ursächlich eine Saxagliptin-assoziierte medikamenteninduzierte Immunthrombozytopenie vorlag.

In der Folge ist der Patient an den sekundären Komplikationen verstorben. Der NSTEMI ist sekundär bei Anämie bei koronarer Herzkrankheit aufgetreten, die Sepsis als Komplikation der intensivmedizinischen Behandlung. Die japanische Zulassungsbehörde hat bereits letztes Jahr vor Thrombozytopenien unter dem verwandten Sitagliptin gewarnt und eine Aufnahme dieser Nebenwirkung in die Fachinformation empfohlen (4).

Fazit für die Praxis

Bei einer Thrombozytopenie im zeitlichen Zusammenhang mit einer neu oder wieder begonnenen medikamentösen Therapie ist stets auch an eine medikamenteninduzierte Thrombozytopenie zu denken und die

betroffenen Medikamente sofort abzusetzen. Wenn möglich sollte eine Blutprobe des Patienten abgenommen werden, um die Verdachtsdiagnose durch Nachweis der Antikörper zu sichern.

Literatur

- 1 AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Onglyza® 2,5 mg/ 5 mg Filmtabletten". Stand: April 2015.
- 2 Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE et al.: Approach to the Diagnosis and Management of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2013; 27: 137-145.
- 3 Aster RH, Bougie DW: Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357: 580-587.
- 4 Safety news: Sitagliptin: thrombocytopenia. *WHO Drug Information* 2015; 29: 142.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von M. Paulides verneint.

A. Greinacher hat in den letzten fünf Jahren von der Firma BMS Honorare als Referent von Fortbildungsveranstaltungen und von Vorträgen erhalten. Diese standen in keinem Zusammenhang mit dem Medikament Saxagliptin.

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

Prof. Dr. med. Andreas Greinacher, Greifswald
greinach@uni-greifswald.de

Amygdalin: Ursache einer Panzytopenie und demyelinisierender Polyneuropathie?

Zusammenfassung

Berichtet wird über den Fall einer 51-jährigen Patientin mit einem Lymphom, die von einem Heilpraktiker Amygdalin intravenös erhielt und eine demyelinisierende Polyneuropathie und Panzytopenie entwickelte.

Abstract

Case report of a 51 year old patient suffering from lymphoma who received Amygdalin intravenously from a nonmedical practitioner and developed demyelinating polyneuropathy and pancytopenia.

Vogel, H.-P.
Höfler, D.

Der AkdÄ wird folgender Fall berichtet: Eine 51-jährige Patientin mit einem Marginalzell-Lymphom Stadium IV A mit begleitender Paraproteinämie vom Typ IgM-Lambda wird von Onkologen mit Rituximab und Bendamustin behandelt. Ohne Wissen der Ärzte wendet sie sich an einen Heilpraktiker. Dieser infundierte ihr für mindestens 5000 Euro Amygdalin (Laetrile®). Zusätzlich nahm sie Amygdalin oral in Form geschredderter Aprikosenkerne. Unter dieser Therapie kam es zu einer sensomotorischen Neuropathie und einer lang anhaltenden Panzytopenie. Nach der Beendigung der Therapie mit allen drei Substanzen besserten sich die Panzytopenie und die Polyneuropathie langsam. Die Neuropathie wird als axonal und demyelinisierend eingeschätzt.

Zum Amygdalin: Es handelt sich um ein cyanogenes Glykosid, auch als „Vitamin B17“ bezeichnet. Es handelt sich jedoch nicht um eine Substanz, die die Kriterien eines Vitamins erfüllt, insofern ist der Name falsch. In Gegenwart von Wasser und dem Enzym β -Glucosidase wird Blausäure abgespalten (Cyanwasserstoff; Salz: Cyanid). Bekanntlich greifen Cyanide in die Atmungskette ein. Die paramedizinische Vorstellung ist nun, dass die Atmungskette in der Krebszelle gegenüber diesem Cyanid empfindlicher sei als die der normalen Zelle. Dies ist eine unbelegte Spekulation. Wir hatten bereits einmal über eine Amygdalin-Intoxikation berichtet (1). Über die Unwirksamkeit und Schädlichkeit des Amygdalin informiert Lilienthal (2).

Neuropathien sind keine typische UAW von Rituximab und Bendamustin. Andererseits können Paraproteinämien und Autoimmunprozesse eine Neuropathie bewirken. Somit kann Amygdalin hier nur als *mögliche* oder vielleicht auch als *wahrscheinliche* Ursache angesehen werden. Dies ist jedoch nicht der eigentliche Grund, weshalb wir den Fall hier mitteilen.

Vielmehr erscheint es uns aus ärztlicher Sicht als skandalös,

1. dass ein solch u. U. folgenschwerer Eingriff wie eine Infusion durch einen Heilpraktiker angeordnet und durchgeführt werden darf. Einer (wesentlich besser ausgebildeten) Krankenschwester ist dies streng verwehrt – es sei denn, sie stünde unter ärztlicher Kontrolle und Aufsicht und hätte für diese Aufgabe die besonderen theoretischen und praktischen Kenntnisse aus Fortbildung und Erfahrung,

2. dass ein solches Gift wie dieses cyanogene Glykosid frei im Handel ist (man schlage bei Google nach),
3. dass der Heilpraktiker nicht verpflichtet ist, seine Maßnahmen den Ärzten mitzuteilen,
4. dass hier unter den Augen der Öffentlichkeit schamlos kassiert (5000 Euro) wird (was einer Überprüfung unter allen in Betracht kommenden straf- und zivilrechtlichen Gesichtspunkten wert wäre).

Letztlich ist diese beschämende rechtliche Lage auf Gesetze aus dem Dritten Reich zurückzuführen, das sich bekanntlich die „Naturheilmedizin“ auf seine Fahnen geschrieben hatte (3). Als die in der ehemaligen DDR tätigen Kollegen 1990 diese in der Bundesrepublik vorliegende juristische Situation wahrnahmen, waren sie zu Recht entsetzt.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Fazit für die Praxis

Eine 51-jährige Patientin mit einem Lymphom erhielt ohne Wissen der Ärzte von einem Heilpraktiker (!) Infusionen mit Amygdalin, einem cyanogenen Glykosid. Dieses nahm sie auch oral als geschredderte Aprikosenkerne zu sich. Sie entwickelte eine Polyneuropathie und Panzytopenie. Beide sind möglicherweise auf das Amygdalin zurückzuführen, doch erhielt die Patientin

auch Rituximab und Bendamustin. Der eigentliche Grund, weshalb wir den Fall hier mitteilen, ist der, dass wir es für einen Skandal halten, dass ein Heilpraktiker ohne Wissen der behandelnden Ärzte Infusionen mit einem hochgiftigen Stoff durchführen darf und dass dieser Stoff im Internet reichlich angeboten wird.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Cyanid-Intoxikation nach oraler Amygdalin-Behandlung. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 2240-2241.
- 2 Lilienthal N: Amygdalin – fehlende Wirksamkeit und schädliche Nebenwirkungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2014; 5(3): 7-13.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Hausteil KO, Höffler D, Lasek R, Müller-Oerlinghausen B.: Außerhalb der wissenschaftlichen Medizin stehende Methoden der Arzneitherapie. Dtsch Arztebl 1998; 95: A 800-805.

Prof. Dr. med. Hans-Peter Vogel, Berlin

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

Rhabdomyolyse unter Levetiracetam

Zusammenfassung

Fallbericht über eine Rhabdomyolyse, wahrscheinlich ausgelöst durch eine neu begonnene antiepileptische Therapie mit Levetiracetam.

Abstract

Case report of a patient with rhabdomyolysis probably caused by a newly initiated antiepileptic therapy with levetiracetam.

Zieschang, M.
von Brevern, M.

Levetiracetam ist zugelassen zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie (1). Außerdem ist es indiziert zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung, myoklonischer Anfälle und primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (1).

Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt. Die Substanz beeinflusst die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt Levetiracetam partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Außerdem scheint eine Interaktion zwischen der Substanz und dem Vesikelprotein 2A zur antiepileptischen Wirkung beizutragen (1).

Levetiracetam ist nach Pregabalin das am meisten verordnete Antiepileptikum und wurde 2014 in 65,5 Mio. DDD eingesetzt, dies bedeutet eine Steigerung von 14,7 % gegenüber dem Vorjahr (2).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 32-jährigen Patienten mit einer kryptogenen Epilepsie berichtet, der nach zwei generalisierten Anfällen zunächst 3 mg Midazolam i.v. erhielt und bei dem am selben Tag eine antikonvulsive Therapie mit Levetiracetam 500 mg/Tag zunächst für zwei Tage i.v. und dann oral begonnen wurde. Bis zum Aufnahmetag war der Patient ohne antiepileptische Therapie.

Bei Aufnahme bestand eine leicht erhöhte Kreatinkinase (CK). Diese stieg bis zum vierten Tag auf das 1000-Fache der Norm an. Zusätzlich war das Myoglobin im Serum (5980 $\mu\text{g/l}$) und im Urin (270.000 $\mu\text{g/l}$) deutlich erhöht. Klinisch klagte der Patient über Myalgien. Daraufhin wurde Levetiracetam abgesetzt. Im Verlauf der folgenden Tage fiel die CK rasch wieder ab, durch Volumentherapie mit forcierter Diurese konnte ein Nierenversagen vermieden werden. Ein persistierender Schaden durch den Zwischenfall wurde nicht berichtet. Die antikonvulsive Behandlung wurde auf Lamotrigin umgestellt.

Das Maximum der CK-Erhöhung wurde am vierten Tag festgestellt und kann daher nicht zwanglos auf die zwei epileptischen Anfälle zurückgeführt werden. Eine toxische Genese der Rhabdomyolyse ist daher wahrscheinlich. Alternative Störungen (z. B. endokrine Erkrankungen, Elektrolytentgleisungen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder eine metabolische Myopathie), die zu einer Rhabdomyolyse führen können, wurden nicht be-

richtet, allerdings wurde auch keine intensive Suche nach Stoffwechselerkrankungen durchgeführt. Zwei Medikamente kommen als Auslöser infrage, die bei dem Patienten neu verabreicht wurden: Midazolam und Levetiracetam. Da der Patient das Midazolam nur am ersten Tag einmalig erhielt, wäre hier ein früheres CK-Maximum zu erwarten gewesen. Außerdem fanden wir in der Literatur lediglich einen Bericht (3) über eine Rhabdomyolyse unter Midazolam in Begleitmedikation mit Atorvastatin. Levetiracetam wurde demgegenüber bis zum vierten Tag bei dem Patienten verabreicht und passt daher besser zum CK-Gipfel. Nach Absetzen bildete sich die CK-Erhöhung zurück. Zwei weitere Fälle einer Rhabdomyolyse unter einer neu begonnenen Therapie mit Levetiracetam sind publiziert (4;5).

Als mögliche Nebenwirkungen des Medikaments sind Muskelschmerzen und Myalgien gelegentlich (Häufigkeit > 1/1000 bis < 1/100) bekannt (1). Rhabdomyolyse wird nicht als bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung angegeben.

In der UAW-Datenbank der AkdÄ betreffen von 2418 Verdachtsberichten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Levetiracetam 6 % die Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. In diesen 146 Berichten werden 207 Symptome genannt, davon 11 mal eine Rhabdomyolyse.

Fazit für die Praxis

Bei einer Rhabdomyolyse muss auch an Levetiracetam als mögliches auslösendes Agens gedacht werden. Nach einem derartigen Zwischenfall (weiterer CK-Anstieg auch mehr als drei Tage nach Anfall) sollte nach medikamentösen/toxischen Ursachen geforscht werden und der Patient, sollte diese Suche unergiebig sein, auch einem myologisch versierten Neurologen vorge-

stellt werden zur Frage einer zur Rhabdomyolyse disponierenden Erkrankung.

Verdachtsfälle einer Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit einer Therapie mit Levetiracetam sollten der AkdÄ gemeldet werden (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>).

Literatur

- 1 UCB Pharma GmbH: Fachinformation "Keppra®". Stand: Januar 2014.
- 2 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
- 3 Gigante A, Giraldi GD, Gasperini ML et al.: Rhabdomyolysis after midazolam administration in a cirrhotic patient treated with atorvastatin. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 196-199.
- 4 Isaacson JE, Choe DJ, Doherty MJ: Creatine phosphokinase elevation exacerbated by levetiracetam therapy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2: 189-191.
- 5 Akiyama H, Haga Y, Sasaki N et al.: A case of rhabdomyolysis in which levetiracetam was suspected as the cause. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2: 152-155.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

PD Dr. med. Michael von Brevern, Berlin

In eigener Sache

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ 2016

(<http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/Fobi-2016.html>)

„Melden Sie mal wieder!“

Eine gemeinsame Veranstaltung des Aktionsbündnis Patientensicherheit e. V.
und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Samstag, 9. Juli 2016, 10.00–16.00 Uhr, Kaiserin-Friedrich-Stiftung, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

Die Teilnahme ist kostenlos, mit 5 Fortbildungspunkten anerkannt.

Programm abrufbar unter: <http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/PDF/2016-BE.pdf>.

Die Vermeidung von Medikationsfehlern und die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit ist uns ein gemeinsames Anliegen. Wir können jedoch nur vermeiden, was wir auch kennen! So zentral die Meldung von Abweichungen für eine sichere Arzneimitteltherapie ist – die Berichterstattung bleibt im Alltag oft das letzte Glied in der Kette und auch wenn „jeder Fehler zählt“, gelingt es uns nicht, jeden Fehler zu melden. In der Fortbildungsveranstaltung werden Risiken im Medikationsprozess und Lösungsansätze zur Dokumentation von Medikationsfehlern beleuchtet. Es werden Beispiele für erfolgreiche Verbesserungen von Abläufen oder Produkten vorgestellt, die durch aussagekräftige Meldungen getriggert wurden.

- 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-Warnemünde
- 23.11.2016** – Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung mit der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin
19.30–21.00 Uhr
Tagungsort: Hörsaal im Kaiserin-Friedrich Haus, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

Wissenschaftliches Programm:

Lipidwirksame Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ■ Neue Arzneimittel – ein Überblick ■ Neue orale Antikoagulanzen ■ Schmerztherapie ■ Fallbeispiele aus der Pharmakovigilanz ■ Medikationsfehler

Als Fortbildungsveranstaltungen anerkannt.

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

