



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 43 – Ausgabe 4

Oktober 2016

DAS AKTUELLE THEMA

Pharmakotherapie häufiger Kopfschmerzsyndrome 174

THERAPIE AKTUELL

Behandlung der IgA-Nephropathie 181

Hyponatriämie 188

Die Behandlung von neuropsychiatrischen Störungen
bei Demenz mit Antipsychotika 195

SPRINT: Rüstige Alte profitieren von intensiver Blutdrucksenkung 199

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Grippeimpfung und Statine 202

NEUE ARZNEIMITTEL

Sacubitril/Valsartan (Entresto®) (frühe Nutzenbewertung) 205

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Kamptokormie unter Rotigotin 207

Codein und Pankreatitis 210

IN EIGENER SACHE

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2016 und 2017 213

Jubiläumsveranstaltung: 50. Jahrgang DER ARZNEIMITTELBRIEF 214

Das aktuelle Thema

Pharmakotherapie häufiger Kopfschmerzsyndrome

Zusammenfassung

Kopfschmerzen sind das häufigste neurologische Symptom und sollten nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) diagnostiziert werden. Die häufigsten Kopfschmerzdiagnosen sind Spannungskopfschmerzen und Migräne, die in der Regel episodisch, seltener chronisch auftreten. Zur Behandlung der akuten Migräneattacke ist die Wirksamkeit eines nichtsteroidalen Antirheumatikums oft unzureichend und dann die Gabe eines Triptans erforderlich. Zur medikamentösen Prophylaxe der Migräne stehen mehrere Präparate mit gleichwertiger Evidenz zur Verfügung. Chronische Spannungskopfschmerzen werden bevorzugt mit Amitriptylin behandelt, andere trizyklische Antidepressiva können aber auch eingesetzt werden. Ein Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch kann sich aus einer Migräne oder einem Spannungskopfschmerz entwickeln und sollte mittels eines Entzuges der Analgetika behandelt werden.

von Brevern, M.

Abstract

Headache is the most common neurologic symptom and can be diagnosed according to criteria of the International Headache Society (IHS). Tension-type headache and migraine are the most common headache disorders, presenting usually with episodic headache, more rarely with chronic headache. The acute management of migraine with non-steroidal anti-inflammatory drugs is often insufficient. In this case, treatment with a triptan is usually more effective. Several drugs have been proven to be effective for prophylactic treatment of migraine. Amitriptyline is the best-studied preventive medication for treatment of chronic tension-type headache, but other tricyclic antidepressants can be also used. Medication-overuse headache is a common sequel to migraine and tension-type headache and requires withdrawal from analgesics.

Kopfschmerzen sind das häufigste neurologische Symptom, mit dem Patienten medizinische Hilfe suchen. Die Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD) teilt Kopfschmerzen in die großen Gruppen der primären und sekundären Kopfschmerzen ein und listet mehrere Dutzend verschiedener Kopfschmerzsyndrome auf (1). Mit Abstand am häufigsten sind zwei Diagnosen aus der Gruppe der primären Kopfschmerzen: Spannungskopfschmerz und Migräne. Auf der Grundlage dieser beiden Kopfschmerzsyndrome kann sich zusätzlich ein Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch entwickeln.

Die primären Kopfschmerzsyndrome erfordern in der Regel keine apparative Zusatzdiagnostik. Eine zerebrale Bildgebung sollte bei atypischer Symptomatik und bei Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung erfolgen.

Zur Behandlung und Prophylaxe von Kopfschmerzen können neben der Pharmakotherapie auch diverse nichtmedikamentöse Verfahren sinnvoll sein, zum Beispiel Entspannungstechniken, Ausdauertraining, Verhaltenstherapie, eine Umstellung der Ernährung und regelmäßige und ausreichende Schlafphasen.

Migräne

Migräne ist mit einer Prävalenz von etwa 15 % nach dem Spannungskopfschmerz die zweithäufigste Ursache für episodische Kopfschmerzen. Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese häufig halbseitiger und pulsierender Kopfschmerzen, die bei körperlicher Belastung zunehmen und typischerweise mit Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit assoziiert sind. Die Dauer der Episoden beträgt meist 4 bis 72 Stunden (1). Bei etwa einem Drittel der Migränepatienten lässt sich eine Aura eruieren, die meist die Kopfschmerzphase einleitet. Die häufigste Aura ist das Flimmerskotom, das sich langsam über das Gesichtsfeld ausbreitet und 5 bis 60 Minuten dauert. Die chronische Migräne ist eine besonders schwere Variante mit Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten. An mindestens acht Tagen muss der Kopfschmerz die Kriterien einer Migräne erfüllen oder auf eine Therapie mit Triptanen ansprechen (1). Die chronische Migräne entwickelt sich meist langsam aus einem episodischen Verlaufstyp, ein wichtiger Risikofaktor hierfür ist ein Schmerzmittelübergebrauch.

Medikamentöse Akuttherapie der Migräne

Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika

Prinzipiell gilt: Je früher ein Medikament in der Migräneattacke eingenommen wird, umso besser wirkt es. Leichte Attacken können mit Acetylsalicylsäure (1000 mg als Brausetablette), Paracetamol (1000 mg als Tablette oder Suppositorium) oder einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR, z. B. Ibuprofen 400 bis 600 mg als Tablette oder Suppositorium) behandelt werden. Analgetika, die zusätzlich Koffein enthalten, sind wirksamer als Monopräparate, erhöhen aber vermutlich das Risiko eines sekundären Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch und sollten daher vermieden werden. Die Zugabe von Metoclopramid zu einem Analgetikum bzw. NSAR wirkt nicht nur gegen Übelkeit, sondern erhöht auch die analgetische Wirkung. Häufige Fehler sind eine unzureichende Dosierung sowie eine orale Applikation bei Übelkeit und Erbrechen. Bei Erbrechen sollten Analgetika als Suppositorien eingenommen werden.

Ergotamine

Vor der Einführung der Triptane waren Ergotamin und Dihydroergotamin Mittel der Wahl zur Behandlung starker Migränekopfschmerzen. Sie sind jedoch den Triptanen hinsichtlich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen unterlegen und werden daher inzwischen kaum mehr eingesetzt (2;3). Inzwischen ist Dihydroergotamin, das im Vergleich zu Ergotamin weniger Übelkeit und Vasokonstriktion verursacht, in Deutschland nicht mehr auf dem Markt.

Triptane

Bei schweren Migräneattacken ist meist eine Behandlung mit einem Triptan sinnvoll. Triptane sind selektive 5-HT_{1B/1D}-Agonisten, die unspezifischen Analgetika und Ergotaminpräparaten hinsichtlich der Wirksamkeit bei Migräne überlegen sind (2). Triptane können auch bei Clusterkopfschmerz eingesetzt werden, bei Spannungskopfschmerzen sind sie dagegen in der Regel wirkungslos. Aktuell sind sieben Triptane verfügbar, die sich hin-

sichtlich ihrer Wirklatenz, Wirkstärke und Wirkdauer unterscheiden. Die stärker wirksamen Triptane sind in der Regel auch mit stärkeren Nebenwirkungen behaftet. Häufige Nebenwirkungen der Triptane sind Übelkeit, Schwindel, Parästhesien und Müdigkeit. Im Vergleich zu Sumatriptan, dem ersten verfügbaren Triptan, sind bei oraler Applikation Eletriptan und Rizatriptan etwas wirksamer und Naratriptan und Frovatriptan weniger wirksam (4). Naratriptan und Frovatriptan haben das günstigste Nebenwirkungsprofil, aber auch die längste Latenz bis zum Eintritt der Wirkung. Frovatriptan hat die längste Halbwertszeit und kann daher sinnvoll sein, falls häufig Wiederkehrkopfschmerzen auftreten. Zwei Stunden nach oraler Einnahme eines Triptans sind Migränekopfschmerzen in etwa 70 % deutlich regredient und in etwa 30 % vollständig remittiert. Etwa 30 % der Patienten erleben ein Wiederauftreten der Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden nach initialer Remission. Falls sich ein Präparat nach mehrfacher Einnahme als nicht wirksam erweist, ist ein Wechsel auf ein anderes Triptan durchaus sinnvoll. Wenn die Wirkung verschiedener Triptane bei oraler Applikation unzureichend ist, kann eine parenterale Anwendung erfolgen. Der schnellste Wirkeintritt und die höchste Wirksamkeit ist für die subkutane Gabe von Sumatriptan belegt, die Wirkung setzt hier nach etwa zehn Minuten ein. Nachteile dieser Applikationsform sind allerdings die höhere Rate an Nebenwirkungen und die deutlich höheren Kosten. Alternativ ist die Kombination eines oralen Triptans mit ASS oder einem NSAR wirksamer als die jeweilige Monosubstanz (2). Bei Migräne mit frühem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen empfiehlt sich eine parenterale Applikation der Triptane als Nasenspray, Suppositorium oder subkutan. Je früher ein Triptan appliziert wird, umso besser wirkt es. Um aber einem sekundären Kopfschmerz durch Analgetikagebrauch vorzubeugen, sollten Triptane erst eingenommen werden, wenn der Patient den Kopfschmerz sicher als Migräneattacke identifizieren kann. Bei Migräne mit Aura wird die Applikation eines Triptans erst nach der Auraphase empfohlen. Bei Triptanen gibt es einen fast linearen Zusammenhang zwischen der Einnahmehäufigkeit und dem Risiko der Entwicklung eines chronischen Kopfschmerzes (5). Bei einer hohen Frequenz von Migräneattacken ist daher eine prophylaktische Therapie sinnvoll (siehe unten).

Triptane können über eine Aktivierung serotonerger 5-HT_{1B}-Rezeptoren zu einer Konstriktion zerebraler und koronarer Gefäße führen. Die Kontraindikationen betreffen daher gemäß der Fachinformation überwiegend vaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit, Schlaganfälle in der Vorgeschichte und eine unkontrollierte arterielle Hypertonie. Beobachtungsstudien suggerieren, dass das kardiovaskuläre Risiko der Triptane aber allenfalls gering ist (6).

Medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Ziel einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ist eine Reduktion der Häufigkeit und Schwere der Attacken um mindestens 50 %. Eine vollständige Unterdrückung von Migräne ist dagegen unrealistisch. Die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe ist individuell zu stellen, dabei sollten realistische Therapieziele und potenzielle Nebenwirkungen der Medikation gegeneinander abgewogen werden. Anhaltspunkte, die für eine Prophylaxe sprechen, sind ein hoher Leidensdruck, mindestens drei Attacken mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität pro Monat und eine Einnahme von Analgetika an zehn

Tabelle 1: Attackentherapie der Migräne

Wirkstoff (Präparat)	Darreichungsformen	Eigenschaften
Sumatriptan (Imigran®, Generikum)	Tablette Suppositorium Nasenspray Autoinjektor (s.c.)	längste Erfahrung viele Applikationsformen
Zolmitriptan (AscoTop®, Generikum)	Tablette Schmelztablette Nasenspray	ähnlich wirksam wie Sumatriptan
Almotriptan (Almogran®)	Tablette	wenig Wiederkehrkopfschmerz wenig Nebenwirkungen rezeptfrei
Naratriptan (Formigran®, Naramig®, Generikum)	Tablette	Wirkung und Nebenwirkung ge- ringer als Sumatriptan rezeptfrei
Rizatriptan (Maxalt®, Generikum)	Tablette Schmelztablette	schneller Wirkungseintritt
Eletriptan (Relpax®)	Tablette	schneller Wirkungseintritt
Frovatriptan (Allegro®)	Tablette	geringe Rate von Wiederkehrkopfschmerz lange Wirklatenz wenig Nebenwirkungen

Tabelle 2: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Wirkstoff	Dosis	Häufige Nebenwirkungen	Kontraindikationen (Auswahl)
Propranolol Metoprolol	50–200 mg 40–240 mg	Müdigkeit, arterielle Hypotonie	AV-Block, Bradykardie, Asthma bronchiale
Topiramate	25–100 mg	Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Parästhesien	Nierensteine
Flunarizin	5–10 mg	Müdigkeit, Gewichtszunahme	Depression
Valproinsäure (off-label)	500–600 mg	Müdigkeit, Schwindel, Tremor	Schwangerschaft
Candesartan (off-label)	8–16 mg	Schwindel, Müdigkeit	schwere Leber- und Nierenfunktionsstörung
Amitriptylin	50–75 mg	Mundtrockenheit, Schwindel, Müdigkeit	Engwinkelglaukom, Prostataadenom
Botulinumtoxin (chronische Migräne)	155 IE	Schwäche der Gesichts- und Nackelmuskulatur	Myasthenia gravis

oder mehr Tagen pro Monat. Die Wirkung einer Prophylaxe sollte nach drei Monaten anhand eines Kopfschmerzkalenders beurteilt werden, der idealerweise bereits vor Beginn der medikamentösen Prophylaxe begonnen wurde. Wenn sich eine Substanz bei einem individuellen Patienten als unwirksam herausgestellt hat, ist ein Wechsel auf ein anderes Präparat sinnvoll. Für eine Kombinationstherapie von Migräneprophylaktika gibt es keine Evidenz.

Alle Migräneprophylaktika wurden initial für andere Indikationen entwickelt und nicht alle wirksamen Substanzen sind für die Migräneprophylaxe zugelassen. Es empfiehlt sich, zunächst eine der für diese Indikation zugelassenen Substanzen zu verwenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin oder Topiramat. Auch die Wirksamkeit von Amitriptylin und Valproinsäure ist in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen (7). Valproinsäure ist off-label verordnungsfähig, wenn eine Behandlung mit anderen zugelassenen Arzneimitteln nicht wirksam war oder kontraindiziert ist, sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter aber wegen Teratogenität sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Der Einsatz von Amitriptylin ist insbesondere sinnvoll, wenn zusätzlich ein Spannungskopfschmerz oder eine Depression vorliegen. Kürzlich hat sich zusätzlich Candesartan (Achtung: Off-Label-Use) in zwei kontrollierten Studien in der Migräneprophylaxe als wirksam erwiesen (8). Keines dieser Medikamente hat einen nachgewiesenen Vorteil hinsichtlich seiner Wirksamkeit (7;8). Die Selektion des Präparats richtet sich vielmehr nach den potenziellen Nebenwirkungen: Die Wahl sollte auf ein Präparat fallen, dessen typisches Nebenwirkungsprofil für den individuellen Patienten akzeptabel ist oder sogar therapeutisch genutzt werden kann. Eine häufige Nebenwirkung aller zugelassenen Substanzen außer Topiramat ist die Gewichtszunahme. Migräneprophylaktika sind häufig bereits in niedrigerer Dosierung wirksam, als in der ursprünglichen Indikation. Bei einem Behandlungserfolg kann die medikamentöse Migräneprophylaxe häufig nach etwa einem Jahr wieder abgesetzt werden, ohne dass die Kopfschmerzen wieder zunehmen.

Eine Sonderstellung nimmt die medikamentöse Prophylaxe der chronischen Migräne ein, für die lediglich Topiramat und Botulinumtoxin zugelassen sind. Für andere, bei der episodischen Migräne nachweisbar wirksame Migräneprophylaktika ist die Studienlage hinsichtlich der chronischen Migräne unzureichend. Der Nachweis der Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei der chronischen Migräne beruht überwiegend auf zwei placebokontrollierten Studien, die methodisch kritisiert wurden (9). Der genaue Wirkmechanismus von Botulinumtoxin, das meist an mehr als 30 Stellen an Kopf und Nacken injiziert wird, ist unklar.

Spannungskopfschmerz

Der Spannungskopfschmerz ist der häufigste Kopfschmerztyp und wird typischerweise als dumpf-drückend und bifrontal oder holozephal beschrieben. Im Vergleich zur Migräne ist die Intensität der Schmerzen geringer und Begleitsymptome wie Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit sind allenfalls sehr gering ausgeprägt. Tritt der Kopfschmerz an mindestens 15 Tagen pro Monat auf, spricht man von einem chronischen Spannungskopfschmerz. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist dann der Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch.

Medikamentöse Akuttherapie des chronischen Spannungskopfschmerzes

Die Akuttherapie des Spannungskopfschmerzes kann mit ASS, Paracetamol oder einem nichtsteroidalen Antirheumatikum erfolgen, sollte aber auf maximal drei Tage pro Woche begrenzt sein, um der Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch vorzubeugen.

Medikamentöse Prophylaxe des chronischen Spannungskopfschmerzes

Die medikamentöse Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerzes erfolgt mit trizyklischen Antidepressiva. Die vergleichsweise beste Datenlage liegt für Amitriptylin vor, das langsam einschleichend in einer Dosierung bis zu 75 mg zur Nacht eingenommen wird (10). Alternativ können Nortriptylin, Doxepin (Achtung: jeweils Off-Label-Use), Imipramin oder Clomipramin zum Einsatz kommen. Dagegen haben sich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer nicht als wirksam erwiesen (11). Die Evaluation der Wirksamkeit kann nach zwei Monaten anhand eines Schmerztagebuches erfolgen. Im Falle einer positiven Wirkung kann die medikamentöse Prophylaxe häufig nach einigen Monaten ausgeschlichen werden, ohne dass die Kopfschmerzen wieder zunehmen.

Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch

Ein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch muss immer dann vermutet werden, wenn über einen Zeitraum von mehreren Monaten durchschnittlich an mindestens jedem zweiten Tag Kopfschmerzen auftreten und an mindestens 10 Tagen (im Fall von Triptanen, Opioiden und Kombinationsanalgetika) bzw. 15 Tagen pro Monat (einfache Analgetika) Schmerzmittel eingenommen werden (1). Meist liegt eine Migräne als Kopfschmerzsyndrom zugrunde, seltener ein Spannungskopfschmerz. Typischerweise nimmt die Häufigkeit und Intensität der initial episodischen Kopfschmerzen unter dem Medikamentenübergebrauch zu, bis nahezu täglich Kopfschmerzen auftreten. Opiate bergen das höchste Risiko der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch, gefolgt von Triptanen und Kombinationsanalgetika (5;12). Die Therapie der Wahl ist ein Absetzen der Analgetika, das abrupt erfolgen sollte, außer wenn Opiode eingenommen werden. Typische Symptome eines Analgetikaentzuges sind zunehmende Kopfschmerzen, Übelkeit, Nervosität und Schlafstörungen. Die Entzugsphase dauert meist wenige Tage und ist bei Triptanen am kürzesten und mildesten. Es empfiehlt sich, gleichzeitig mit dem Analgetikaentzug eine medikamentöse Prophylaxe des zugrundeliegenden primären Kopfschmerzsyndroms zu beginnen. Nach Absetzen der Analgetika bessert sich der chronische Kopfschmerz meist, wenn auch nicht regelhaft. Nach dem Entzug sollte der Patient seinen Analgetikakonsum in einem Kalender dokumentieren und darauf achten, dass die Anzahl der Einnahmetage bei Analgetika 15 Tage und bei Triptanen 10 Tage pro Monat nicht überschreitet.

Fazit für die Praxis

Die Voraussetzung für eine rationale medikamentöse Therapie der häufigen primären Kopfschmerzsyndrome ist die exakte Diagnose, die idealerweise anhand der Kriterien der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzserkrankungen gestellt wird. Bei schweren Migräneattacken ist für die Akuttherapie meist eine Behandlung mit einem Triptan sinnvoll, für die medikamentöse Prophylaxe Propranolol, Metoprolol, Flunarizin

oder Topiramamat. Kürzlich hat sich zusätzlich Candesartan in zwei kontrollierten Studien in der Migräneprophylaxe als wirksam erwiesen. Bei chronischem Spannungskopfschmerz hat Amitriptylin zur Nacht die beste Datenlage. Die Einnahme von Analgetika an 10 bis 15 Tagen pro Monat kann bei Patienten mit Migräne bzw. Spannungskopfschmerz zu einem chronischen Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch führen.

Literatur

- 1 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
- 2 Cameron C, Kelly S, Hsieh SC et al.: Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 2015; 55 (Suppl 4): 221-235.
- 3 Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C et al.: Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000; 123: 9-18.
- 4 Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ: Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675.
- 5 Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA et al.: Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2013; 53: 1548-1563.
- 6 Roberto G, Raschi E, Piccinni C et al.: Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015; 35: 118-131.
- 7 Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC: Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD010611.
- 8 Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB et al.: A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2013; 34: 523-532.
- 9 Goorah R, Ahmed F: OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1003-1013.
- 10 Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M et al.: Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2208-2215.
- 11 Banzi R, Cusi C, Randazzo C et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD011681.
- 12 Bigal ME, Serrano D, Buse D et al.: Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157-1168.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Therapie aktuell

Behandlung der IgA-Nephropathie

Zusammenfassung

Die IgA-Nephropathie ist die häufigste Form einer idiopathischen Glomerulonephritis in den westlichen Industrieländern. Der klinische Verlauf einer IgA-Nephropathie ist interindividuell unterschiedlich. Die Datenlage zur Behandlung der IgA-Nephropathie ist äußerst begrenzt und die optimale Behandlungsstrategie ist unklar. In Abhängigkeit des histologischen Ergebnisses und klinischer Progressionsfaktoren wie Grad der Proteinurie sollte primär eine kontrollierte supportive Therapie mit optimaler Blutdruckregulation mittels Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) über drei bis sechs Monate durchgeführt werden. Bei Persistenz einer signifikanten Proteinurie über 0,75 g pro Tag kann eine Steroidtherapie die Proteinurie signifikant reduzieren. Allerdings ist ein positiver Einfluss der Steroidtherapie auf den Verlauf der Nierenfunktion nicht bewiesen. Eine Steroidbolus-Therapie oder immunsuppressive Kombinationstherapie kann bei rapid progressivem Verlauf oder schweren histologischen Inflammationszeichen mit glomerulären Halbmondbildungen in Erwägung gezogen werden. Bei fortgeschrittener Erkrankung mit ausgeprägter Fibrose und Glomerulosklerose wird keine Immunsuppression empfohlen. Das therapeutische Vorgehen sollte individuell nach Abwägung der jeweiligen Vorteile und Risiken gewählt werden. Innovative Therapien werden derzeit in klinischen Studien überprüft.

Sommerer, C.

Abstract

IgA nephropathy is the most common form of idiopathic glomerulonephritis in the western developed countries. The clinical course of IgA nephropathy varies inter-individually. Data on treatment are rare and the optimal approach to the treatment of IgA nephropathy is uncertain. Depending on histomorphological results and clinical progression factors primarily a controlled supportive treatment with optimal blood pressure regulation and blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for at least three to six months is suggested. Steroid treatment may be useful to reduce persisting proteinuria above 0,75 g per day. However, a benefit of steroids on preservation of renal function has not been shown, and in addition immunosuppression was followed by an increased rate of adverse events. Steroid boli or combined immunosuppressive therapy may be applied in rapid-progressive and crescentic IgA nephropathy. In advanced diseases with chronic damage, and glomerulosclerosis no immunosuppressive treatment is recommended. Therapy of IgA nephropathy has to be provided individually after discussion of benefits and risks. Novel therapeutic regimens are in clinical investigation.

Einleitung

Die IgA-Nephropathie ist die häufigste Form einer idiopathischen Glomerulonephritis in den westlichen Industrieländern. Der klinische Verlauf einer IgA-Glomerulonephritis ist interindividuell unterschiedlich. In bis zu 50 % der betroffenen Patienten kann eine langsame Progression bis zur terminalen Niereninsuffizienz im Verlauf über 20 bis 25 Jahre beobachtet werden. Selten zeigt sich ein rapid progressiver Verlauf mit raschem Eintritt der Dialysepflichtigkeit. Die übrigen Patienten erreichen eine anhaltende klinische Remission oder zeigen eine über Jahre persistierende Mikrohämaturie und/oder Proteinurie.

Progressionsfaktoren

Folgende Risikofaktoren für eine Progredienz der Erkrankung wurden identifiziert: eingeschränkte Nierenfunktion, Hypertonie und persistierende Proteinurie > 1 g pro Tag. Weitere modifizierbare Risikofaktoren sind Übergewicht, Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie und Rauchen. Histologisch sind entsprechend der Oxford-Klassifikation mesangiale Hyperzellularität, segmentale Glomerulosklerose, endokapilläre Hyperzellularität und tubuläre Atrophie/interstitielle Fibrose mit einer negativen Prognose assoziiert (1). Serologisch ist die gering galaktosylierte IgA1 O-Glycoform nicht nur mit dem renalen Risiko assoziiert, sondern hat möglicherweise auch eine pathogenetische Bedeutung (2). Im Weiteren wurde spezifischen Genotypen z. B. des ACE-Gens eine prognostische Bedeutung zugewiesen (3).

Derzeit gibt es keinen spezifischen serologischen Marker zur Identifikation einer immunologischen Aktivität, sodass klinische Parameter zum Monitoring der Krankheitsaktivität herangezogen werden müssen. Eine persistierende Mikrohämaturie ist ein Zeichen der immunologischen Aktivität, jedoch nicht unbedingt ein Progressionsmarker. Eine persistierende Proteinurie über 1 g pro Tag ist ein wichtiger Risikofaktor für die Krankheitsprogression. Allerdings kann eine Zunahme der Proteinausscheidung sowohl mit der Krankheitsaktivität als auch sekundär durch eine glomeruläre Schädigung durch einen nicht immunologischen Prozess bedingt sein.

Behandlungsmöglichkeiten

Bisher existieren keine einheitlichen Behandlungsstrategien der IgA-Nephropathie. Aufgrund der häufig langsamen Progredienz der Nierenfunktionseinschränkung und der Seltenheit der Erkrankung ist es schwierig, qualitativ gute klinische Studien durchzuführen. Einige Studien belegen die positive Wirkung einer immunsuppressiven Therapie, in anderen Untersuchungen konnten vergleichbare Effekte durch supportive, d. h. antihypertensive und antiproteinurische Therapie erzielt werden.

Anhand der klinischen Symptome können die Patienten in Behandlungskategorien eingeteilt werden:

1. Patienten mit einer isolierten Mikrohämaturie, minimaler Proteinurie und normaler glomerulärer Filtrationsrate (GFR) sollten regelmäßig in sechs- bis zwölfmonatigen Abständen hinsichtlich Entwicklung einer Proteinurie/Albuminurie, Nierenfunktion und Blutdruck untersucht werden.
2. Bei Patienten mit einer persistierenden Proteinurie > 500 mg pro Tag sollten supportive Therapiemaßnahmen angewendet werden.
3. Patienten mit einem schweren Verlauf (Proteinurie im nephrotischen Bereich, eingeschränkte Nierenfunktion, aktive histologische Veränderungen) können möglicherweise von einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie profitieren.

Supportive Therapiemaßnahmen entsprechend der KDIGO-Guidelines (Kidney Disease – Improving Global Outcomes)

Renin-Angiotensin-Aldosteron-Blockade

Eine Inhibition des Angiotensins mittels ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblockade reduziert die Progression proteinurischer Nierenerkrankungen. Der positive Effekt wird sowohl durch eine Reduktion des systolischen Blutdrucks als auch durch eine Reduktion des intraglomerulären Drucks hervorgerufen (4). Eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorblockern wird kontrovers diskutiert. Einerseits konnte bei Patienten mit IgA-Nephropathie in Studien mit einem kurzen Beobachtungszeitraum ein zusätzlicher antiproteinurischer Effekt beobachtet werden, andererseits existieren keine randomisierten Studien, die zeigen, dass eine Kombinationstherapie das renale Überleben verbessert. Zudem zeigte die ONTARGET-Studie, dass eine Kombinationstherapie mit Nebenwirkungen (z. B. Hyperkaliämie, Verschlechterung der Nierenfunktion) assoziiert sein kann und möglicherweise die Mortalität erhöht (5).

Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren (Fischöl) werden antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben. Eine Cochrane-Metaanalyse konnte keine eindeutig positiven Effekte auf die Nierenfunktion oder Proteinurie nachweisen (4).

Immunsuppressive Therapie

Die Rolle der antiinflammatorischen und immunsuppressiven Therapie bei IgA-Glomerulonephritis ist weiterhin unklar (6). Die publizierten Studien sind vergleichsweise klein, haben ein kurzes Beobachtungsintervall oder sind als retrospektive Analyse konzipiert. Bei Patienten mit einem stabilen oder langsam progressiven Verlauf sollte vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie zunächst eine optimale Blutdruckregulation und eine ausreichende RAAS-Blockade durchgeführt werden. Mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie müssen abgewogen werden.

Glukokortikoide

Empfohlen wird eine antiinflammatorische Therapie mit Glukokortikoiden bei Patienten mit aktiven Krankheitszeichen und progressivem Krankheitsverlauf. Hierzu zählt eine Hämaturie kombiniert mit entweder einem fortschreitenden Verlust der glomerulären Filtrationsrate, mit einer persistierenden Proteinurie über 1 g pro Tag unter maximaler antiproteinurischer Therapie mittels RAAS-Blockade über drei bis sechs Monate, oder kombiniert mit histomorphologischen Aktivitätszeichen (z. B. proliferative Veränderungen).

In einer retrospektiven Analyse der großen europäischen VALIGA-Kohorte konnte gezeigt werden, dass Glukokortikoide das Risiko einer Progression unabhängig von der GFR und direkt proportional zur Höhe der Proteinurie reduzierten (7).

In einer Metaanalyse von neun klinischen Studien mit insgesamt 536 Patienten, die eine Proteinurie von über 1 g pro Tag aufwiesen, wurde gezeigt, dass eine Steroidtherapie die Inzidenz von renalen Ereignissen (50 % Reduktion der GFR, Verdopplung des Kreatinins, terminales Nierenversagen) signifikant reduziert (8). Allerdings traten in der Be-

handlungsgruppe auch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse auf.

Die aktuell publizierte STOP-IgAN-Studie, eine der größten randomisierten klinischen Studien zur Behandlung der IgA-Nephropathie, erbrachte keine Verbesserung renaler Ereignisse durch eine Steroidtherapie (9). Die sechsmonatige Run-in-Phase der Studie zeigte, dass bei 30 % der Patienten eine Reduktion der Proteinurie auf $< 0,75$ g pro Tag erzielt werden kann, wenn supportive Therapiestrategien (z. B. optimale Blutdruckregulation $< 125/75$ mmHg mittels RAAS-Blockade, Ernährungshinweise wie salzarme Kost, Vermeidung eines exzessiven Proteinkonsums, Nikotinkarenz) konsequent und engmaschig kontrolliert angewendet werden. Im Rahmen der Studie konnten 162 der 337 eingeschlossenen Patienten mit bioptisch gesicherter IgA-Nephropathie, einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und einer persistierenden Proteinurie von 0,75 bis 3,5 g pro Tag randomisiert werden (Kontrollarm: Fortführung der maximal supportiven Therapie, Interventionsarm: Immunsuppression additiv zur maximal supportiven Therapie). Nach drei Jahren Behandlungsdauer zeigte sich eine komplette klinische Remission bei 14 Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhielten (17 % versus 5 %). Interessant ist, dass eine Remission v. a. bei Patienten, die nach dem POZZI-Schema behandelt wurden, erreicht werden konnte (31 % Pozzi-Patienten, 11 % Ballardie-Patienten, 11 % Patienten mit rein supportiver Therapie). Allerdings zeigte eine immunsuppressive Therapie keinen Vorteil in Bezug auf die Nierenfunktion. Zudem hatten Patienten mit Immunsuppression ein deutlich höheres Risiko hinsichtlich Infektionen, gestörter Glukosetoleranz und Gewichtszunahme.

Neben dem Steroidregime nach POZZI mit intravenöser Steroidtherapie (1 g Methylprednisolon Monat 1, 3 und 5 sowie 0,5 mg/kg orales Prednisolon jeden zweiten Tag) wurde ein Behandlungsschema mit rein oralem Glukokortikoid (Prednison 0,8 bis 1 mg/kg pro Tag über zwei Monate gefolgt von 0,2 mg/kg pro Tag über vier Monate) untersucht (10;11). In dieser Studie konnte eine Steroidtherapie den Verlauf der Nierenfunktion positiv beeinflussen. Der renale Endpunkt wurde in 4 % im Vergleich zu 27 % in der Kontrollgruppe erreicht. Entsprechend den KDIGO-Guidelines sind beide Steroidbehandlungsregime bei IgA-Nephropathie einsetzbar (12).

Immunsuppressive Kombinationstherapie

Eine immunsuppressive Kombinationstherapie kann bei schweren Erkrankungszeichen mit rapid progressivem Verlauf oder schweren histologischen Inflammationszeichen in Erwägung gezogen werden. Zu beachten ist, dass nur eine sehr begrenzte Anzahl an Studien und Patientenverläufen vorliegt.

Das Therapieregime nach Ballardie basiert auf einer monozentrischen Studie an 38 Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin 1,5 bis 2,8 mg/dl) und einer Proteinurie von 4 g pro Tag (13). Die Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus Prednisolon (40 mg pro Tag mit Reduktion auf 10 mg pro Tag über zwei Jahre) kombiniert mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid (1,5 mg/kg pro Tag) über zwei Jahre. Die immunsuppressive Kombinationstherapie führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten Reduktion der Proteinurie innerhalb der ersten sechs Monate, die über den Studienverlauf stabil blieb. Zusätzlich zeigten die behandelten Patienten ein besseres re-

nales Überleben nach zwei und fünf Jahren.

Eine Kombination von Azathioprin und Glukokortikoiden scheint keinen zusätzlichen Vorteil zur singulären Steroidtherapie zu erbringen. Dies wurde in einer multizentrischen Studie an 207 Patienten mit einem Kreatinin < 2 mg/dl und einer Proteinurie > 1 g pro Tag gezeigt (14). Allerdings hatten Patienten, die zusätzlich Azathioprin erhielten, ein hohes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen.

Mycophenolatmofetil

Die Ergebnisse zur Effektivität einer Mycophenolatmofetil(MMF)-Therapie bei IgA-Nephropathie sind widersprüchlich. In einer kürzlich publizierten doppelblinden placebo-kontrollierten Studie zum Einsatz von MMF bei IgA-Nephropathie zeigte sich kein Unterschied in den Behandlungsergebnissen hinsichtlich Proteinurie (15).

Calcineurininhibitoren

Ciclosporin A und Tacrolimus wurden in kleinen randomisierten Studien untersucht (16; 17). Der Einsatz von Calcineurininhibitoren wird aufgrund der potenziellen Nephrotoxizität nicht empfohlen. Zudem wurde ein hohes Rezidivrisiko beobachtet.

Andere Interventionen

Tonsillektomie

Wenige prospektive Beobachtungen v. a. in asiatischen Populationen gaben einen Hinweis auf einen positiven therapeutischen Effekt einer Tonsillektomie in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie. Allerdings fehlen große randomisierte Studien mit einem ausreichenden Follow-up, ebenso ist die Übertragbarkeit auf Kaukasier kritisch zu betrachten. In der VALIGA-Kohorte konnte keine Korrelation zwischen Tonsillektomie und Nierenfunktionsverlauf detektiert werden (18). Aktuell wird die Tonsillektomie bei IgA-Nephropathie bei Kaukasiern nicht empfohlen.

Budesonid

Budesonid ist ein Glukokortikoid mit spezieller enterischer Formulierung und Freisetzung in der Ileozökalregion (Peyersche Plaques). Eine prospektive Studie an Patienten mit IgA-Nephropathie, die mit 8 mg pro Tag Budesonid behandelt wurden, zeigte eine Reduktion der Proteinurie um 23 % und eine Verbesserung der Nierenfunktion um 6 % (19). Die Ergebnisse einer randomisierten prospektiven placebokontrollierten multizentrischen Studie zum Einsatz von Budesonid bei IgA-Nephropathie (NEFIGAN-Trial) werden in Kürze erwartet.

Behandlung der rapid-progressiven IgA-Glomerulonephritis

Zur Behandlung der rapid-progressiven IgA-Glomerulonephritis liegen keine randomisierten Studien vor. Ergebnisse von älteren Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass intravenöse Steroidboli oder orales Cyclophosphamid mit/ohne Plasmapherese einen positiven Einfluss auf den Verlauf haben können, solange keine fortgeschrittenen fibrotischen Veränderungen in der Nierenbiopsie zu detektieren sind (20).

Schlussfolgerung

Die Datenlage zur Behandlung der IgA-Glomerulonephritis ist äußerst begrenzt. Mit der Stop-IgAN-Studie liegen erstmals Daten aus einer größeren randomisierten kontrollierten klinischen Studie vor (Abbildung 1). Zunächst wird eine kontrollierte supportive Therapie durchgeführt. Eine Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern sowie eine optimale Regulation des Blutdrucks sollten immer einer immunsuppressiven Therapie vorausgehen. Bei Patienten mit einer Proteinurie zwischen 0,75 und 3,5 g pro Tag kann eine Steroidtherapie die Proteinurie signifikant reduzieren. Allerdings ist der Einfluss der Immunsuppression auf den Verlauf der Nierenfunktion fraglich und die Immunsuppression mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen kombiniert. Eine Steroidbolus-Therapie oder eine immunsuppressive Kombinationstherapie kann bei rapid progressivem Verlauf oder schweren histologischen Inflammationszeichen mit glomerulären Halbmondbildungen in Erwägung gezogen werden. Bei fortgeschrittener Erkrankung mit ausgeprägter Fibrose und Glomerulosklerose wird keine Immunsuppression empfohlen. Das therapeutische Vorgehen sollte individuell nach Abwägung der jeweiligen Vorteile und Risiken gewählt werden. Innovative Therapien wie Einsatz eines verkapselten Steroidpräparates mit enterischer Freisetzung sowie Antikörpertherapien werden derzeit in klinischen Studien überprüft.

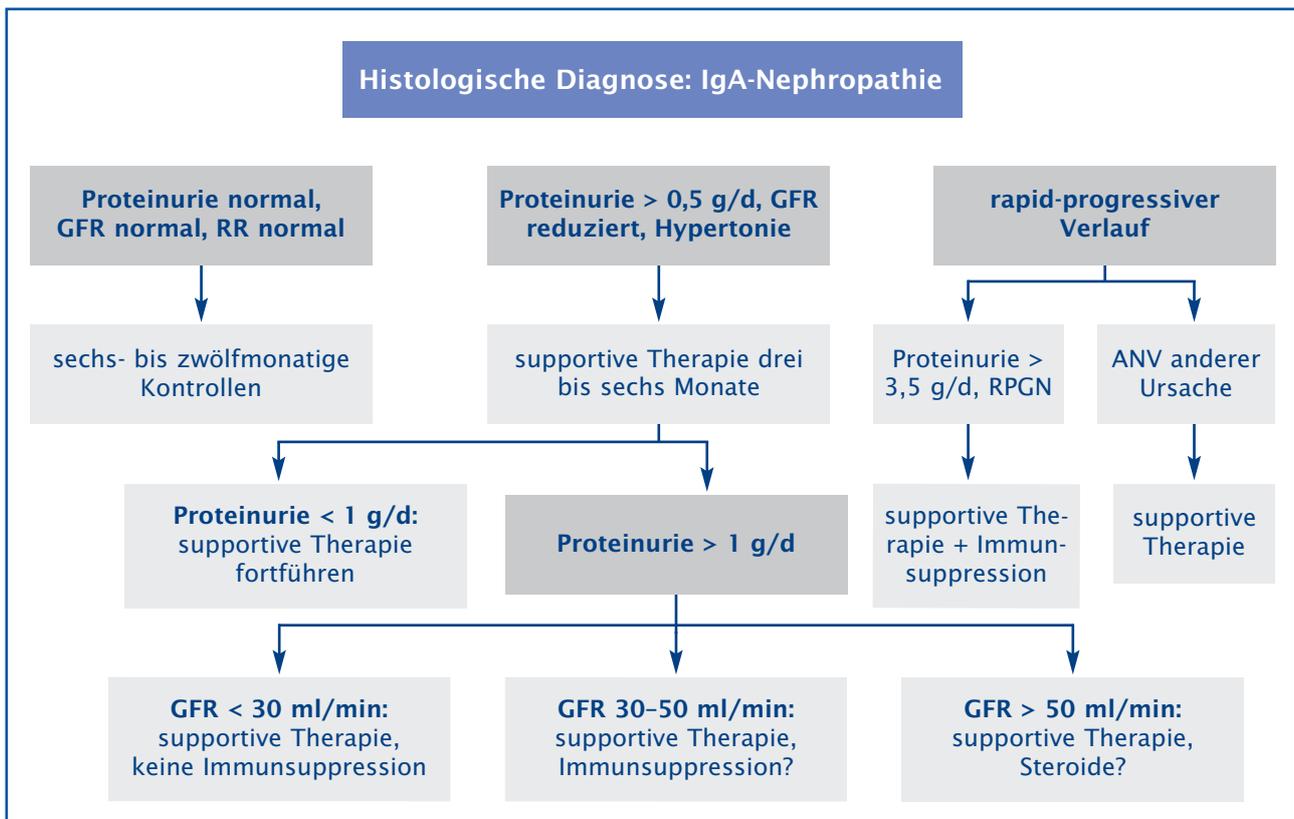


Abbildung 1: Mögliches Vorgehen bei IgA-Nephropathie in Anlehnung an die Stop-IgAN-Studie und die KDIGO-Guidelines 2012 (9;12)

Abkürzungen: ANV – akutes Nierenversagen, GFR – glomeruläre Filtrationsrate, RPGN – rapid-progressive Glomerulonephritis, RR – Blutdruckmessung nach Riva-Rocci: umgangssprachliche Bezeichnung für den Blutdruck.

Fazit für die Praxis

Eine Steroidtherapie kann nicht mehr uneingeschränkt empfohlen werden, da die Progression der Niereninsuffizienz damit nicht verlangsamt wird. Bei Patienten

mit rapid-progressivem Verlauf und bei nephrotischem Syndrom kann sie jedoch weiterhin erwogen werden.

Literatur

- 1 Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al.: The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534-545.
- 2 Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L et al.: Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1579-1587.
- 3 Harden PN, Geddes C, Rowe PA et al.: Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995; 345: 1540-1542.
- 4 Reid S, Cawthon PM, Craig JC et al.: Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; Issue 3: CD003962.
- 5 ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559.
- 6 Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC et al.: Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 8: CD003965.
- 7 Tesar V, Troyanov S, Bellur S et al.: VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2248-2258.
- 8 Lv J, Xu D, Perkovic V et al.: TESTING Study Group Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1108-1116.
- 9 Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al.: STOP-IgAN Investigators Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 2225-2236.
- 10 Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L et al.: Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157-163.
- 11 Manno C, Torres DD, Rossini M et al.: Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3694-3701.
- 12 Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO): KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis: Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 209-217.
- 13 Ballardie FW, Roberts IS: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142-148.
- 14 Pozzi C, Andrulli S, Pani A et al.: Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1783-1790.
- 15 Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC et al.: Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 783-791.
- 16 Kim YC, Chin HJ, Koo HS et al.: Tacrolimus decreases albuminuria in patients with IgA nephropathy and normal blood pressure: a double-blind randomized controlled trial of efficacy of tacrolimus on IgA nephropathy. *PLoS One* 2013; 8: e71545.
- 17 Liu H1, Xu X, Fang Y et al.: Comparison of glucocorticoids alone and combined with cyclosporine a in patients with IgA nephropathy: a prospective randomized controlled trial. *Intern Med* 2014; 53: 675-681.
- 18 Feehally J, Coppo R, Troyanov S et al.: VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron* 2016; 132: 15-24.
- 19 Smerud HK, Bárány P, Lindström K et al.: New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3237-3242.
- 20 Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R: Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1321-1329.

Interessenkonflikte

Teilnahme als Prüfarzt an der Studie Stop-IgAN finanziert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung.

Prof. Dr. med. Claudia Sommerer, Heidelberg
claudia.sommerer@med.uni-heidelberg.de

Hyponatriämie

Zusammenfassung

Die häufigste Störung des Wasserhaushaltes ist die Hyponatriämie; sie ist damit auch die häufigste Elektrolytstörung. Die Beschwerden sind vielfältig von leicht bis lebensbedrohlich. Die Hyponatriämie ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (1;2). Die Schnelligkeit des Auftretens und das Ausmaß der Hyponatriämie bestimmen die Stärke der Symptome.

In der diagnostischen Abfolge kann anhand der erhobenen Parameter die hypovoläme, normovoläme und hypervoläme Form unterschieden werden. Nach dieser Einteilung können und sollten die Ursachen identifiziert und behandelt werden. Das Syndrom der inadäquaten ADH (antidiuretisches Hormon)-Sekretion (SIADH) ist die häufigste Ursache der Hyponatriämie. Die im klinischen Alltag durchgeführte Abklärung, wenn sie denn durchgeführt wird, und angewandte Therapie sind breit gefächert und oft abhängig von der klinischen Spezialisierung.

Die Intensität der Therapie ist abhängig vom Ausmaß der Symptomatik und der Ursache. Es fehlen verbindliche Therapiehinweise, da vergleichende Therapiestudien zur Hyponatriämie fehlen und nur zu einer Therapieform randomisiert kontrollierte Studien existieren (3).

Bullmann, C.

Abstract

Hyponatremia is the most common water-electrolyte disturbance. The complaints vary from mild to life threatening. Hyponatremia is associated with an increase in morbidity and mortality (1;2). Depending on disease stage and severity, the disorder is presenting with a wide spectrum of symptoms.

While underlying cause of hyponatremia may be manifold, the differentiation in hypovolemic, normovolemic and hypervolemic forms of hyponatremia helps identifying the underlying cause and initiating causal therapy. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion (SIADH) is the most common cause of hyponatremia. Although common, hyponatremia is often underestimated and inadequately treated.

Intensity of therapy is dependent on disease stage and the underlying cause. Still therapeutic approaches lacking comparison of different therapeutic strategies and randomised controlled studies exist only to one form of therapy (3).

Definition und Terminologie

Die Hyponatriämie ist definiert als ein Serum-Natriumspiegel < 135 mmol/l. Hierbei wird zwischen einer milden Hyponatriämie (130–135 mmol/l) und einer mäßigen (< 130 mmol/l) sowie einer schweren Hyponatriämie (< 120 mmol/l) unterschieden. Die Beschwerden können ebenfalls von leicht bis schwerwiegend vorhanden sein. Für das Ausmaß der Beschwerden ist häufig entscheidend, wie schnell die Hyponatriämie aufgetreten ist.

Der Hyponatriämie liegt in der Regel kein Natriummangel, sondern primär eine Störung des Flüssigkeitshaushaltes des Körpers zu Grunde. Das Hormon, welches den Flüssigkeitshaushalt regelt ist das antidiuretische Hormon (ADH oder Vasopressin). Eine Hyponatriämie geht fast immer auch mit einer Störung der Vasopressin-Sekretion einher.

Epidemiologie

Eine Hyponatriämie weisen 15–20 % der hospitalisierten Patienten auf. Sie ist damit die häufigste Elektrolytstörung. Die Prävalenz einer Hyponatriämie von < 130 mmol/l, welche als gravierender eingeschätzt wird (4), liegt bei hospitalisierten Patienten etwa bei 2,5 %.

In einer aktuellen großen dänischen Kohortenstudie anhand von 279.508 stationären Akutaufnahmen konnte die Häufigkeit einer Hyponatriämie mit 15 % bestätigt werden. Die kurzzeitige und Langzeitmortalität steigt nach dieser Untersuchung bis zu einem minimalen Serum-Natrium von 132 mmol/l kontinuierlich an, darunter allerdings nicht mehr. Dies galt allerdings nicht, wenn eine schwerwiegende Erkrankung wie z. B. ein Karzinom zugrunde lag (2).

Das Risiko für eine Hyponatriämie steigt mit dem Alter. Sie wird durch eine Vielzahl von Medikamenten, Begleitumständen und Krankheiten ausgelöst. Die unterschiedlichen Pathomechanismen lassen drei Formen eingrenzen: die hypervoläme, die normovoläme und die hypovoläme Hyponatriämie. Hierbei ist die normovoläme Form die häufigste.

Die Hyponatriämie beim stationären Patienten gilt als Indikator für die Länge des stationären Aufenthaltes, die Morbidität und Mortalität. Eine langsam aufgetretene Hyponatriämie wird vom Patienten oft gar nicht bemerkt, führt jedoch zu Veränderungen der zerebralen Leistungsfähigkeit und zu vermehrten Stürzen. Die Hyponatriämie gilt zudem als Risikofaktor für eine manifeste Osteoporose, da sie nicht nur zu Gangunsicherheit mit vermehrten Stürzen führt, sondern auch die Knochendichte erniedrigt. Eine Hyponatriämie wird zu selten diagnostisch erfasst und differenziert, die Therapie ist häufig inadäquat (5).

Klinisches Bild/Pathophysiologie

Die Schnelligkeit des Auftretens und das Ausmaß der Hyponatriämie bestimmen die Symptome. Entsprechend sind diese außerordentlich variabel. Sie reichen von vermeintlicher Symptomlosigkeit, Adynamie, Gedächtnisstörungen und Lethargie über Übelkeit, Verwirrtheit sowie Gangunsicherheit bis hin zu Stupor, Krampfanfällen, Ateminsuffizienz und Koma. Die postoperative Phase, Beginn einer Thiazidmedikation, Vorbereitung zur Koloskopie und der Beginn einer Desmopressinmedikation sind Konditionen, bei denen es zu einer akuten Hyponatriämie kommen kann (4).

Die Natriumkonzentration wird nicht durch Zufuhr oder Ausscheidung von Kochsalz, sondern durch die Zufuhr und Ausscheidung von Wasser reguliert. In dieser Regulation spielt das Vasopressin eine entscheidende Rolle. Durst und die hypophysäre Ausschüttung von Vasopressin sowie seine Wirkung an der Niere sind die relevanten Regulationsmechanismen. Hypothalamische Osmorezeptoren reagieren auf die Serum-Osmolalität mit verändertem Durstgefühl und Freisetzung von Vasopressin. An der Niere reguliert das Vasopressin die Rückresorption von Wasser in den Sammelrohren.

Die Baroregulation ist ein weiterer wichtiger Regulationsmechanismus der Vasopressinsekretion. Eine Verminderung des Blutdrucks um 5 % – gemessen an den Barorezeptoren des Atrium, des Carotis Sinus und des Aortenbogens – führt zu einer vermehrten Vasopressinsekretion. Baroregulation und Osmoregulation sind voneinander unabhängige Mechanismen der Vasopressinsekretion und können sich unter Umständen gegenseitig verstärken.

Kommt es zu einer unregulierten Synthese und Ausschüttung von Vasopressin vom Hypophysenhinterlappen unabhängig von der Serum-Osmolalität, so liegt das Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) vor. Unter pathologischen Bedingungen können auch andere Zellen inadäquat Vasopressin produzieren und aus-

schütten. Der Begriff der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon wurde von Schwartz und Bartter (6) eingeführt. Die Pseudohyponatriämie bezeichnet einen Laborartefakt. Hier interferieren hohe Lipide, hohe Glukose oder Proteine mit der akkuraten Messung.

Diagnostik

Klassifikation der Hyponatriämie

Die leider häufig vernachlässigte diagnostische Abklärung ist die unverzichtbare Voraussetzung für eine adäquate Therapie. Die Hyponatriämie wird anhand von Anamnese, klinischem Befund und den Laborparametern einer der drei Formen hypovoläm, normovoläm und hypervoläm zugeordnet (Tabelle 1). Die Zuordnung erleichtert die Differenzialdiagnose.

Tabelle 1: Ursachen der Hyponatriämie

Urin-Osmolalität	> 100 mOsm/kg				
	hypovolämisch			hypervolämisch	normovolämisch
Effektives arterielles Blutvolumen	niedrig			niedrig	
Ursachen	renale Salzverluste: Diuretika, zerebrales Salzverlustsyndrom	Mineralocorticoidmangel	extrarenale Salzverluste: Erbrechen, Diarrhö, Pankreatitis	Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom	SIADH, Hypothyreose, sekundäre Nebenniereninsuffizienz

Diagnostische Schritte und Differenzialdiagnose

Der ersten Schritte in der diagnostischen Kette sollten nach der Bestimmung des Volumenstatus die Messung des Urin-Natriums, der Plasma-Osmolalität und der Urin-Osmolalität sein (Tabelle 2). Die Urin-Osmolalität wird gebraucht, um eine primäre Polydipsie auszuschließen. Beim hypervolämischen und hypovolämischen Volumenstatus ist das effektive arterielle Blutvolumen niedrig.

Tabelle 2: Untersuchungen, die zur Differenzialdiagnose der Hyponatriämie benötigt werden

Untersuchung	Erkrankungen
Volumenstatus	
Urin-Natrium	
Osmolalität im Plasma	normal bei Pseudohyponatriämie bei Hyperglykämie und Hypertriglyceridämie
Osmolalität im Urin	primäre Polydipsie < 100 mOsm/kg
Cortisol	M. Addison, sekundäre Nebenniereninsuffizienz (siehe Abbildung 1)
TSH	Hypothyreose
Cholinesterase, Quick-Wert	Lebererkrankung
Echokardiographie	Herzinsuffizienz

Die endokrinen Krankheitsbilder, die zu einer normovolämischen Hyponatriämie führen können, sind die Hypothyreose, die diagnostisch in der Regel unproblematisch ist, und die sekundäre Nebenniereninsuffizienz. Letztere führt auch bei einer partiellen ACTH*-Synthese

*ACTH: adrenocorticotropes Hormon

sestörung zu einer Vasopressin-Enthemmung und damit zu einer Hyponatriämie. Anamnestisch könnten bekannte Hypophysenerkrankungen oder eine bereits bekannte weitere hypophysäre Funktionsstörung wie ein Hypogonadismus hilfreich sein. In der Labordiagnostik schließt ein im Referenzbereich liegender Cortisolspiegel eine Nebenniereninsuffizienz nicht aus. Die Tagesrhythmik der Cortisol synthese muss bei der Beurteilung mit gewertet werden. Ein sicherer Ausschluss einer Nebenniereninsuffizienz kann bei einem basalen Cortisolspiegel von > 180 µg/l (oder > 18 µg/dl oder > 500 nmol/l) erfolgen. Im Zweifelsfall muss ein Stimulationstest durchgeführt werden.

Die primäre Nebenniereninsuffizienz führt durch den Aldosteronmangel (renal er Natriumverlust) zu einer hypovoläm en Hyponatriämie. Neben anamnestischen Hinweisen (weitere Autoimmunerkrankungen) findet sich in der klinischen Untersuchung eine typisch vermehrte Haut- und Schleimhautpigmentierung auch an nicht lichtexponierten Stellen. Laborchemisch hilft neben der Messung eines inadäquat niedrigen Cortisols (s. o.) die Messung des ACTH, welches stark erhöht sein sollte.

Sind endokrine Ursachen der Hyponatriämie ausgeschlossen, kann bei Vorliegen eines SIADH die weitere Differenzialdiagnose (7) erfolgen. Die möglichen Ursachen können maligne Tumore, neurologische Erkrankungen, sehr häufig Medikamente oder pulmonale Erkrankungen sein. Bei dieser Vielfalt ist die Differenzialdiagnose außerhalb der Medikamentenanamnese oft komplex (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ursachen eines SIADH (nach (7))

Maligne Erkrankungen	Pulmonale Erkrankungen	Neurologische Erkrankungen	Medikamente (nur Oberbegriffe)	Andere Ursachen
Karzinome	Pneumonien	infektiös	Vasopressin stimulierend	hereditär
Bronchialkarzinom	pulmonaler Abszess	Enzephalitis	Antidepressiva	inaktivierende Mutationen des Vasopressin V2-Rezeptors
Oropharynx-Karzinom	Tuberkulose	Meningitis	Antiepileptika	idiopathisch
Magenkarzinom	Aspergillose	AIDS	Antipsychotika	<u>vorübergehend:</u>
Duodenalkarzinom	Asthma	Malaria	Chemotherapeutika	anstrengungsassoziiert
Pankreaskarzinom	zystische Fibrose	Blutungen/zerebrale und zerebrovaskuläre Erkrankungen	Antidiabetika	narkoseassoziiert
Karzinome des Urogenitaltraktes	Ateminsuffizienz	subdurales Hämatom	verschiedene wie Opiate, Interferon, NSAR, Amiodaron	Erbrechen
Thymome		Subarachnoidalblutung	Vasopressinanaloga	Schmerz
Lymphome		zerebrovaskuläres Ereignis	Oxytocin	Stress
Sarkome (Ewing-Sarkom)		Hirntumoren	Terlipressin	
Neuroblastom		Schädel-Hirn-Trauma		
		<u>andere:</u>		
		Hydrozephalus		
		Sinusvenenthrombose		
		Multiple Sklerose		
		Guillain-Barré-Syndrom		
		Shy-Drager-Syndrom		
		Alkoholentzugssyndrom		
		akute intermittierende Porphyrie		

- Hyponatriämie < 135 mmol/l
- Plasma-Hypoosmolalität < 275 mOsm/kg
- Urin-Osmolalität > 100 mOsm/kg
- Normovolämie
- Urin-Natrium > 30 mmol/l (unter normaler NaCl-Zufuhr)
- Ausschluss Niereninsuffizienz, Nebenniereninsuffizienz und Hypothyreose

Die Messung des ADH (heute gemessen als Messung des Prohormons CT-ProAVP) spielt in der Diagnostik des SIADH üblicherweise keine entscheidende Rolle.

Abbildung 1: Diagnosekriterien für das SIADH (4)

Therapie

Wird in der diagnostischen Abklärung eine Hypovolämie und Exsikkose differenziert, so wird eine Volumensubstitution in der Regel mit isotoner Kochsalzlösung erfolgen. Bei hypervolämen Formen der Hyponatriämie liegt als Ursache am ehesten ein akutes oder chronisches Nierenversagen, ein nephrotisches Syndrom, eine Herzinsuffizienz oder eine Leberzirrhose zugrunde. Entsprechend erfolgt eine Therapie der Grunderkrankung.

Schwieriger wird die Therapie der normovolämen Hyponatriämie. In den relativ aktuellen Leitlinien der europäischen endokrinen Fachgesellschaft (4) haben sich die Autoren aufgrund der lückenhaften Literatur und dem Fehlen von Vergleichsstudien entschlossen, Therapien zu empfehlen, die höchstwahrscheinlich dem Therapierten nicht schaden.

Allgemein gilt, dass die Intensität der Behandlung in Abhängigkeit von der Schwere der Symptome gewählt werden sollte. Eine Behandlung der auslösenden Ursache ist bei der Behandlung einer Hyponatriämie essentiell. Bei schweren Symptomen (z. B. Krampfanfällen, Koma) sollte mit der i.v. Infusion von 150 ml 3 % Kochsalzlösung über 20 Minuten begonnen werden. Bei einer Hyponatriämie mit moderaten Symptomen (Übelkeit, Verwirrtheit, Gangstörung) ist ein sofortiges diagnostisches Assessment erforderlich, um auslösende Ursachen zu beseitigen bzw. zu behandeln. Bei akutem Auftreten einer Hyponatriämie (innerhalb 48 Stunden) mit moderaten Symptomen wird aufgrund des relativ hohen Risikos einer Symptomverschlechterung ebenfalls eine Infusion von 150 ml hypertoner Kochsalzlösung (3 % über 20 Min.) empfohlen. Der Anstieg des Natriumspiegels um 10 mmol/l sollte in den ersten 24 Stunden nicht überschritten werden. Ein zu schneller Ausgleich der Hyponatriämie kann zur pontinen Myelinolyse führen.

Liegt eine Hyponatriämie ohne Symptome oder mit milden Symptomen vor (z. B. Depression, leichte Gangunsicherheit), sollte eine Trinkmengenrestriktion sowie eine Therapie der auslösenden Ursachen erfolgen. Bei allen Schweregraden der Hyponatriämie müssen in Abhängigkeit von der Therapie und der Schwere der Erkrankungen regelmäßige Reevaluationen erfolgen.

Ist ein SIADH gesichert und leicht behebbar auslösende Ursachen ausgeschlossen, so ist eine Trinkmengenrestriktion notwendig, wird aber vom Patienten oft schlecht toleriert. Die Zufuhr hypertoner Kochsalzlösung bessert die Situation nur kurzfristig. Die orale Zufuhr von Natrium – häufigste therapeutische Maßnahme in der ambulanten Medizin – verstärkt in der Regel die Hyponatriämie (siehe Abbildung 2).

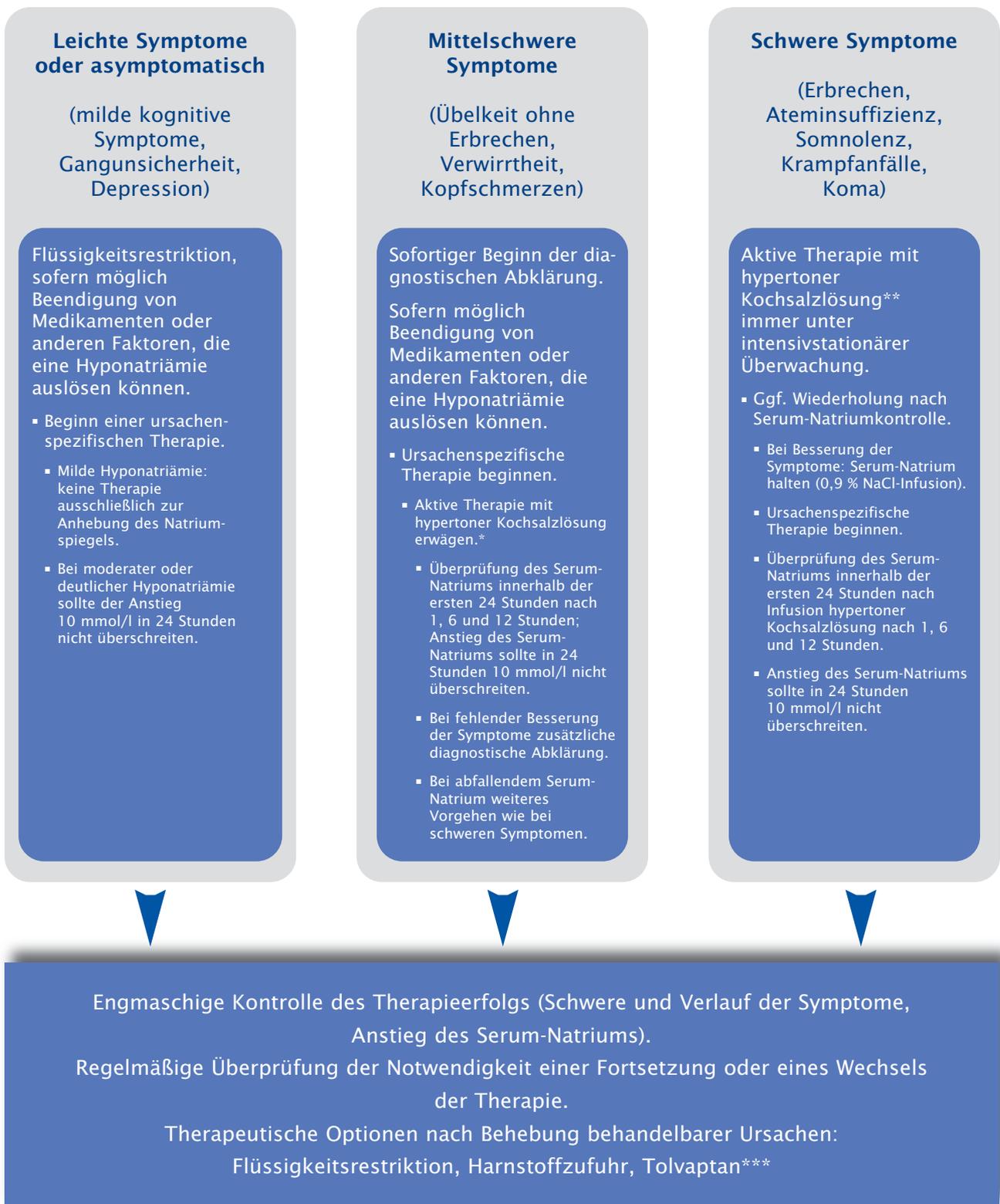


Abbildung 2: Akuttherapie der Hyponatriämie in Folge eines SIADH (adaptiert nach (4))

*Patienten mit mittelschweren Symptomen haben bei akutem Auftreten (< 48 h) das Risiko einer Progression in schwerwiegendere Symptome. **Bei der Anwendung von 3-prozentiger Kochsalzlösung (in Deutschland fehlende Verfügbarkeit) als Infusion wird auf die Empfehlungen der europäischen Leitlinien verwiesen (4). ***Bei Anwendung von Tolvaptan (nur unter stationären Bedingungen beginnen) müssen zu Beginn mindestens sechsstündliche Serum-Natriumkontrollen durchgeführt werden.

Medikamente, die als Vasopressin-Antagonisten bekannt sind, sind das Antibiotikum Demeclocyclin und Lithium. Für beide Substanzen bestehen jedoch Risiken einer Nephro- und Neurotoxizität, sodass die Substanzen in der Praxis kaum eingesetzt werden. Zugelassen ist ein wirksames Aquaretikum, ein sogenanntes Vaptan, das Tolvaptan. Dieses blockiert an der Niere die Wirkung von Vasopressin am V2-Rezeptor. Es bewirkt eine reine Wasserdiurese ohne gleichzeitige Natrium- und Kaliumausscheidung. Tolvaptan ist als erstes dieser Medikamente in Deutschland zugelassen. In Studien wurde die gute Effektivität belegt, und die stationären Aufenthalte können verkürzt werden (3). Eine Reduktion der Mortalität konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Therapieeinleitung sollte unter stationären Bedingungen erfolgen. In den 2014 erschienenen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Endokrinologie (4) wird der Einsatz der Vaptane beim SIADH nicht empfohlen aufgrund einer negativen Nutzen/Risikoabwägung. Hier wird insbesondere Überkorrektur bei schwerer Hyponatriämie befürchtet. Stattdessen wird die Kombination einer oralen (und bitter schmeckenden) Harnstoffzufuhr (0,25–0,5 g/kg Harnstoff; Rezeptur: Urea 10 g + NaHCO₃ 2 g + Citronensäure 1,5 g + Saccharose 200 mg in 50–100 ml H₂O) als osmotisch wirksame Substanz in Kombination mit einem Schleifendiuretikum (z. B. Furosemid) empfohlen. Kritisch muss hier angemerkt werden, dass für dieses Therapieverfahren kontrollierte Studien ebenso wenig vorliegen wie Daten zur Reduktion der Mortalität. Dies unterstreicht einmal mehr, dass es sich nach wie vor um eine diagnostisch und therapeutisch oft schwierige Situation handelt.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Fazit für die Praxis

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der Hyponatriämie haben sich in den letzten Jahren erweitert. Das therapeutische Vorgehen sollte sich in erster Linie an der Schwere der Symptomatik orientieren.

Beherrschbare Ursachen sollten erkannt und beseitigt werden. Kurz- und langfristige therapeutische Strategien sind individuell anzupassen.

Literatur

- 1 Wald R, Jaber BL, Price LL et al.: Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170: 294-302.
- 2 Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jorgensen U et al.: Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 71-81.
- 3 Schrier RW, Gross P, Gheorghiane M et al.: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112.
- 4 Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al.: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1-47.
- 5 Tzoulis P, Evans R, Falinska A et al.: Multicentre study of investigation and management of inpatient hyponatraemia in the UK. *Postgrad Med J* 2014; 90: 694-698.
- 6 Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-542.
- 7 Liamis G, Milionis H, Elisaf M: A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144-153.

Dr. med. Catharina Bullmann, Hamburg
catharina.bullmann@amedes-group.com

Die Behandlung von neuropsychiatrischen Störungen bei Demenz mit Antipsychotika

Zusammenfassung

Die Indikation bei der Anwendung von Antipsychotika zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz soll streng gestellt werden. Die geringe Wirksamkeit ist gegen das Risiko einer erhöhten Mortalität und der Zunahme von zerebrovaskulären Ereignissen abzuwägen.

Gertz, H.-J.

Abstract

Antipsychotic drugs for the treatment of behavioral symptoms in dementia should be prescribed with strict indications. Modest benefits are associated with an elevated mortality and an increased risk of cerebrovascular events.

Vorbemerkung

Der folgende Text beschränkt sich auf die Anwendung von Antipsychotika (AP) in der Indikation neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz bei Alzheimerkrankheit und bei vaskulärer Enzephalopathie. Weitere Substanzgruppen, die in dieser Indikation eingesetzt werden, sind nicht Gegenstand dieser Übersicht.

Das Syndrom der Demenz

Das Demenzsyndrom ist definiert als eine Einbuße kognitiver Leistungen. Störungen des Affekts und des Verhaltens sind für Patienten und Umgebung gleichwohl sehr häufig und oft weitaus belastender als Gedächtnis- oder Orientierungsstörungen. Typische Symptome sind Apathie, sozialer Rückzug oder Ängstlichkeit, in fortgeschrittenen Stadien auch Wahngedanken, Irritierbarkeit, Enthemmung, ständiges Umherlaufen, Aggressivität oder Handlungsstereotypien. Insgesamt treten bei fast 90 % aller Demenzkranken im Verlauf der Erkrankung Verhaltensstörungen auf. Verschiedene Ursachen führen zur Manifestation eines Demenzsyndroms, von denen die Alzheimer-Krankheit die häufigste ist. Deutlich seltener ist die vaskuläre Enzephalopathie Ursache einer Demenz (vaskuläre Demenz).

Behandlungsbedarf

Betrachtet man die Häufigkeit der Verhaltensstörungen bei Demenz zusammen mit den Verschreibungshäufigkeiten von AP in dieser Indikation, dann kann davon ausgegangen werden, dass der Behandlungsbedarf als hoch einzuschätzen ist. Wittmann et al. (1) fanden in einer Erhebung in 30 deutschen psychiatrischen Kliniken, dass 77 % der stationär behandelten Patienten mit Demenz am Stichtag Antipsychotika erhielten, 49 % der Patienten erhielten gleichzeitig mehr als ein AP. Ambulant behandelte Demenzkranke erhalten zu 10 % AP, überwiegend atypische (2). Als atypische AP werden Substanzen wie Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol und Clozapin bezeichnet, die im Gegensatz zu den sogenannten typischen oder klassischen AP wie Haloperidol seltener *extrapyramidal-motorische Störungen* verursachen.

Nutzen der Antipsychotika

Die Wirksamkeit von AP in der Indikation neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz ist nicht sehr gut nachgewiesen und insgesamt erstaunlich gering. Die Indikation wird symptombezogen gestellt.

Wirksam bei agitiertem Verhalten/Aggression ist insbesondere Risperidon (1 mg/d) (3), aber auch Aripiprazol (2,5 bis 15 mg/d). Nicht wirksam bei agitiertem Verhalten/Aggression ist Quetiapin (bis 600 mg/d) und Olanzapin (bis 10 mg/d) (4). Zur Behandlung von Wahn und Halluzinationen ist Haloperidol (2 bis 3 mg/d) und insbesondere Risperidon (bis 2 mg/d) der Vorzug zu geben. Nicht wirksam bei Wahn und Halluzinationen sind Quetiapin und Olanzapin (3–5). Die Ergebnisse zu Aripiprazol sind in dieser Indikation widersprüchlich.

Apathie ist der Behandlung mit AP nicht zugänglich. Für andere neuropsychiatrische Symptome bei Demenz wie ständiges Wandern, stereotype Bewegungsabläufe oder Schreien ist die Wirksamkeit von AP, von anekdotischen Mitteilungen abgesehen, nicht wirklich untersucht.

Zugelassen in der Indikation neuropsychiatrischer Symptome ist in Deutschland lediglich Risperidon bei Demenz bei Alzheimerkrankheit in der Indikation a) schwere chronische Aggressivität, durch die die Patienten sich selbst und andere gefährden und b) psychotische Symptome, durch die die Patienten erheblich beeinträchtigt werden.

Nachteile von AP

Typische UAW der klassischen AP wie z. B. Haloperidol in höherer Dosierung sind extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen wie Akathisie, Parkinson-Syndrom sowie Dyskinesien. Atypische AP haben in deutlich geringerem Maße das Risiko von extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen. Das geringste Risiko wird für Clozapin und Quetiapin angenommen. Sedierung und Müdigkeit können ein Ziel der AP-Gabe sein, sie können aber auch unerwünscht sein.

Die erheblichen Vorteile atypischer AP gegenüber den klassischen AP wurden infrage gestellt als eine erhöhte Mortalität aufgrund vermehrter zerebrovaskulärer Nebenwirkungen einschließlich Schlaganfällen bekannt wurde. Banerjee (6) hat die Datenlage sehr anschaulich zusammengefasst:

Wenn 1000 Patienten mit Verhaltensstörungen bei Demenz mit atypischen Neuroleptika behandelt werden, führt das dazu, dass

- 91 bis 200 eine signifikante Besserung erfahren
- 10 zusätzliche Todesfälle eintreten
- 18 zusätzliche zerebrovaskuläre Nebenwirkungen eintreten, von denen die Hälfte schwer sein kann.

Diese Schätzungen gelten für eine Behandlungsdauer von bis zu zwölf Wochen. Bei einer AP-Gabe von mehr als zwei Jahren sind 167 zusätzliche Todesfälle wahrscheinlich und damit eine sehr erhebliche Risikosteigerung (7;8). Das Mortalitätsrisiko ist für Haloperidol am höchsten (NNH 26), gefolgt von Risperidon (NNH 27), Olanzapin (NNH 40) und Quetiapin (NNH 50). Die genannten AP erhöhen die Mortalität um 3,5 % bei höherer Dosierung (9).

Praktisches Vorgehen

Identifizierung der behandlungsbedürftigen Symptome

Am Beginn jeder Behandlung steht die Definition des Zielsymptoms. Die Behandlungsindikation wird gegenüber dem Patienten gestellt, nicht gegenüber Angehörigen oder professionellem Betreuungspersonal.

Analyse der Bedingungen

Es besteht eine weitgehende Übereinstimmung (z. B. (10)), dass die Pharmakotherapie bei neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz *nicht* an erster Stelle steht. Der erste Schritt muss immer eine Verhaltensanalyse sein. Das Spektrum von auslösenden und aufrechterhaltenden Bedingungen reicht von schlechter Beleuchtung oder räumlicher Beengtheit über Harnverhalt und Schmerzen bis hin zu lange schwelenden Partnerkonflikten oder personellen Mängeln in Heimen (8;11). Bauliche oder pflegerische Mängel lassen sich nicht durch die Gabe von AP neutralisieren.

AP unter strenger Therapiekontrolle

Die Definition eines Zielsymptoms ist nicht nur Voraussetzung der adäquaten Auswahl des Therapeutikums, sondern auch der effektiven Therapiekontrolle.

Die Behandlungsdauer ist zeitlich zu begrenzen, AP helfen bei Symptomen, bei denen sie wirksam sind, rasch, in der Regel innerhalb von Tagen. Wird das definierte Zielsymptom nicht behoben, wird die AP-Gabe nicht fortgesetzt. Das Nichtbeachten dieser einfachen Regel dürfte einer der Gründe sein, warum AP in vielen Fällen so anhaltend gegeben werden. Voraussetzung für die Beurteilung der Wirksamkeit im Einzelfall ist eine ausreichend hohe Dosierung. Diese liegt für die Behandlung von Demenzkranken deutlich unter denen jüngerer Erwachsener. Fast immer ist es sinnvoll und möglich, mit der niedrigsten Dosis zu beginnen und die Dosis dann langsam zu steigern. Aus pragmatischen Überlegungen heraus wird man bei fehlender Wirksamkeit des angesetzten AP einen Behandlungsversuch mit einer alternativen Substanz vornehmen. Wissenschaftlich begründete Rangfolgen von Medikamenten gibt es hier nicht.

Die Kombination mehrerer Neuroleptika zur Behandlung von neuropsychiatrischen Störungen bei Demenz lässt sich nicht begründen und macht die Abschätzung von möglichen UAW schwieriger. Durch kurze Dauer der Behandlung können die Risiken gering gehalten werden.

Bei der konkreten Auswahl eines AP stehen Wirksamkeit und Sicherheit leider in einem deutlichen Gegensatz. Quetiapin gilt als relativ sicher, ist aber in den wichtigen Indikationen nicht wirksam. Risperidon und Haloperidol sind wirksam, haben aber gefährliche Nebenwirkungen einschließlich einer erhöhten Mortalität. Letzten Endes ist dennoch Risperidon das Mittel der Wahl bei Verhaltensstörungen bei Demenz (12) gefolgt von Aripiprazol.

Fazit für die Praxis

Als behandelnde Ärzte müssen wir uns von der weit verbreiteten Idee verabschieden, dass Antipsychotika (AP) bei Verhaltensstörungen bei Demenz gut wirksam seien.

AP sollen erst nach Ausschöpfung aller nichtpharmakologischen Interventionsmöglichkeiten eingesetzt wer-

den. AP sollen über begrenzte Zeiträume verabreicht werden, da in der Regel auch die Zielsymptome passager auftreten und spontan wieder abklingen können. Mittel der Wahl sind Risperidon und mit Einschränkungen Aripiprazol.

Literatur

- 1 Wittmann M, Hausner H, Hajak G, Haen E: [Antipsychotic treatment of dementia after publication of new risks]. *Psychiatr Prax* 2010; 37: 68-70.
- 2 Eichler T, Wucherer D, Thyrian JR et al.: Antipsychotic drug treatment in ambulatory dementia care: prevalence and correlates. *J Alzheimers Dis* 2015; 43: 1303-1311.
- 3 Ballard C, Waite J: The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 1: CD003476.
- 4 Schneider LS, Dagerman K, Insel PS: Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191-210.
- 5 Devanand DP, Marder K, Michaels KS et al.: A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1512-1520.
- 6 Banerjee S: The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. A report for the Minister of State for Care Services: <http://www.rcpsych.ac.uk/pdf/Antipsychotic%20Bannerjee%20Report.pdf>. Department of Health, November 2009.
- 7 Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al.: The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 151-157.
- 8 Gertz HJ, Stoppe G, Muller-Oerlinghausen B et al.: [Antipsychotics for treatment of neuropsychiatric disorders in dementia]. *Nervenarzt* 2013; 84: 370-373.
- 9 Maust DT, Kim HM, Seyfried LS et al.: Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 438-445.
- 10 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN): S3-Leitlinie "Demenzen": <http://www.dgn.org/leitlinien/3176-leitlinie-diagnose-und-therapie-von-demenzen-2016>. AWMF-Registernummer: 038/013; Stand: 24. Januar 2016. Zuletzt geprüft: 28. Juni 2016.
- 11 Jessen F, Spottke A: [Therapy of psychological and behavioral symptoms in dementia]. *Nervenarzt* 2010; 81: 815-822.
- 12 Ballard C, Corbett A: Agitation and aggression in people with Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 252-259.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Hermann-Josef Gertz, Leipzig
gertz@medizin.uni-leipzig.de

SPRINT: Rüstige Alte profitieren von intensiver Blutdrucksenkung

Zusammenfassung

In der SPRINT-Studie (1) wurde die Wirksamkeit einer intensiven Blutdrucksenkung untersucht. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich für Patienten unter 75 Jahren durch niedrige Einstellung kein Vorteil, wohl aber für ältere Patienten. Leider wurden die Nebenwirkungen nicht ebenso altersbezogen ausgewertet.

Anlauf, M.

Abstract

The SPRINT-Study (1) investigated the efficacy of intensive blood pressure lowering. Sub-group analysis showed a benefit only for patients older than 75 years. Unfortunately, adverse events were not also analysed in an age-dependent manner.

Das Gesamtergebnis von SPRINT (the Systolic Blood Pressure Intervention Trial), einer Studie (1), die an großen Kollektiven die Wirksamkeit zweier unterschiedlicher systolischer Zieldrucke (unter 140 bzw. unter 120 mmHg) auf Mortalität und kardiovaskuläre Komplikationen verglich, wurde zurückhaltend kommentiert (2). Die NNT (number needed to treat) zur Vermeidung eines kombinierten Endpunktes durch intensivierete Drucksenkung war hoch. Außerdem lag die NNH (number needed to harm) durch Therapie in ähnlicher Größenordnung. Bietet sich nun nach Analyse der Subgruppe älterer Studienpatienten (3) ein anderes Bild?

Zu den Details: Aufgenommen in die Studie wurden 50-jährige und ältere Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne Diabetes mellitus oder bereits durchgemachtem Schlaganfall. Der systolische Blutdruck musste über 130 mmHg, durfte maximal aber nur bei 180 mmHg liegen. Außerdem durfte er nach einminütigem Stehen 110 mmHg nicht unterschreiten. Geklärt werden sollte, ob ein Zielblutdruck von unter 140 oder von unter 120 mmHg zu besseren Behandlungsergebnissen führt (siehe Tabelle 1). Wichtig ist: Bei den Ruheblutdruckwerten handelt es sich nicht um einfache Praxiswerte, sondern um Mittelwerte aus drei automatischen Messungen in Abwesenheit von Personal.

Die NNT / Jahr zur Vermeidung eines primären Endpunktes (Herzinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Tod aus kardiovaskulärer Ursache) ergibt für die Gesamtstudie 185. Für die Subgruppe (siehe Tabelle 2) der 75-Jährigen und Älteren (28,2 % der Studienpopulation) reduziert sich die Zahl auf 79, während sie für die Jüngeren auf 323 steigt. Hinzu kommt, dass die Hazard Ratio für die Jüngeren die Signifikanz verfehlt. Damit reicht das 95%-Vertrauensintervall für die NNT bis unendlich.

Für die Gruppe der 75-Jährigen und Älteren wurden nun Nutzen und Risiko der intensiveren Blutdrucksenkung weiter aufgeschlüsselt (3). Dabei zeigt sich der Erfolg einer intensiveren Blutdrucksenkung vor allem im selteneren Auftreten einer Herzinsuffizienz. Auch die Gesamtmortalität sinkt (NNT / Jahr zur Vermeidung eines Todesfalls: 118, in der Gesamtstudie 270).

Tabelle 1: Basisdaten und erreichte Blutdruckwerte in SPRINT

	Gesamtstudie	Nur ≥ 75-Jährige
N	9461	2636
Basiswerte		
Mittleres Alter (Jahre)	67,9	79,8
Framingham 10-Jahres-Risiko	20,1	24,6
syst. Blutdruck (mmHg)	139,7	141,6
diast. Blutdruck (mmHg)	78,1	71,2
eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)	71,7	63,3
Unter Therapie	Standard / intensiviert	Standard / intensiviert
syst. Blutdruck (mmHg)	134,6 / 121,5	134,8 / 123,4

Tabelle 2: Verhinderte Endpunkte durch intensivere Blutdrucksenkung und NNT in SPRINT

	Systolischer Zieldruck		NNT* pro Jahr	Systolischer Zieldruck		NNT pro Jahr
	< 120 mmHg	< 140 mmHg		< 120 mmHg	< 140 mmHg	
	< 75-Jährige			≥ 75-Jährige		
N	3361	3364		1317	1319	
Primärer Endpunkt				Primärer Endpunkt		
Anzahl der Patienten	142	175		102	148	
% / Jahr	1,29	1,6	323**	2,59	3,85	79

* NNT = Number needed to treat, berechnet aufgrund der absoluten Risikodifferenzen

** 95%-Vertrauensintervall der Hazard Ratio erreicht 1

Bei den Risiken wird für die Älteren leider eine Dokumentation „wahrscheinlich therapiebedingter unerwünschter Ereignisse“ vermisst. Dies ist schwer verständlich, weil sie für die Gesamtstudie vorliegt. 48,3 bzw. 48,4 % der Patienten erlitten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). Bei Aufschlüsselung nach Graden der Gebrechlichkeit, die bei der Eingangsuntersuchung für die intensiver Behandelten etwas ungünstigere Werte ergab, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den SUE. Hypotonien, Synkopen, Elektrolytstörungen und akute Nierenschäden traten bei intensiver Behandelten numerisch, aber nicht signifikant häufiger auf, Stürze mit Verletzung überraschenderweise sogar seltener, wenn auch nicht signifikant. In der Untergruppe von Patienten mit noch normaler Nierenfunktion (56 %, eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) stieg infolge intensiverer Blutdrucksenkung das Risiko einer deutlichen Verschlechterung der Nierenfunktion (NNH pro Jahr: 89) signifikant. Mögliche Auswirkungen der niedrigen Druckwerte auf neurokognitive Fähigkeiten bleiben noch zu untersuchen.

Fazit für die Praxis

Nach SPRINT zeigt sich der Nutzen einer intensiveren Senkung des systolischen Drucks vor allem bei Älteren. Bei rüstigen Patienten ohne Diabetes und ohne bereits erlittenem Schlaganfall kann mit modernen Antihypertensiva ein systolischer Blutdruck von unter 130 mmHg

angestrebt werden. Voraussetzung sind repräsentative Ruheblutdruckwerte ohne „Weißkitteleffekt“* und eine gute orthostatische Toleranz. Gefahren sind: Hypotonien, Synkopen, Elektrolyt- und Nierenfunktionsstörungen.

Literatur

- 1 SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK et al.: A randomized trial of intensive versus standard bloodpressure control (inkl. Supplementary Material). *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
- 2 Anlauf M: SPRINT – kein Anlass zur Eile ohne Sorgfalt. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2016; 43: 35-38.
- 3 Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB et al.: SPRINT Research Group: Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial (inkl. Supplemental Content). *JAMA* 2016; 315: 2673-2682.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

* Möglich ist auch eine vom Untersucher *unabhängige* automatische Dreifachmessung des Blutdrucks z. B. mit einem Gerät für die Blutdruckselbstmessung.

Der Artikel wurde am 27. Juli 2016 vorab online veröffentlicht.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Grippeimpfung und Statine

Zusammenfassung

In zwei Kohortenstudien wurde gezeigt, dass Patienten, die Statine einnehmen, durch die Grippeimpfung weniger gut geschützt sind. Dass Statine die Immunogenität von Antikörpern abschwächen, ist bekannt und auch in Einzelheiten erforscht. Grippeimpfstoffe mit einem Adjuvans schneiden im Vergleich besser ab.

Höfler, D.

Abstract

Two cohort studies showed that patients under treatment with statins enjoy less protection from influenza vaccination. It is known and researched in detail that statins reduce the immunogenicity of antibodies. Influenza vaccines including an adjuvans are better in comparison.

Viele alte Menschen erhalten Statine und werden gegen Grippe geimpft. Schon lange ist bekannt, dass Statine ganz allgemein die Immunantwort vermindern. Insofern sind Untersuchungen zum Thema Grippeimpfung in Verbindung mit der Einnahme von Statinen angezeigt.

Bei einer großen Gruppe von süd- und nordamerikanischen Probanden ($n = 6961$), die gegen Influenza A und B geimpft worden waren und zum Teil Statine eingenommen hatten, wurde am 22. Tag nach der Impfung der Antikörpertiter bestimmt und das geometrische Mittel gebildet. Es lag bei denen, die keine Statine erhalten hatten, um 38–67 % höher als bei denen, die Statine erhalten hatten. Teilnehmer, die einen Impfstoff mit Adjuvans bekamen, schnitten deutlich besser ab. Verschiedene andere Faktoren wie z. B. das Lebensalter hatten keinen Einfluss. Die Autoren selbst können keine Daten dazu vorlegen, ob diese niedrigeren Titer negative Folgen haben, verweisen aber auf Studien (1), die zeigen, dass bei älteren Menschen die Grippeimpfung weniger Erfolg hatte als bei Jüngeren, was eben zum Teil auf das Zusammentreffen Statin/Grippeimpfung zurückgeführt werden könnte.

In einer anderen Kohortenstudie (2) wurde die Wirksamkeit der Grippeimpfung gegen Infektionen der oberen Luftwege untersucht, die laut Kassenunterlagen ärztlich betreut/behandelt worden waren. Es wurden neun Grippesaisons untersucht. Verglichen wurden Menschen, die eine Grippeimpfung erhalten hatten, mit Menschen, die Statine einnahmen und unter diesen gegen Grippe geimpft wurden. Bei diesen Statinpatienten zeigte sich nahezu eine rund doppelt so große Zahl an Infektionen der oberen Luftwege, wie oben definiert. Die Studie umfasst allerdings notwendigerweise in beiden Gruppen viele Erkrankungsfälle, die nicht durch Grippeviren sondern durch andere Viren verursacht wurden. Man könnte also die Vermutung anstellen, dass alleine die Statingabe für Virusinfektionen (Grippe + andere) der oberen Luftwege prädisponiert.

Es wird in dieser Studie ein sehr großes Zahlenmaterial von knapp einer halben Million Fälle vorgelegt. Diese Zahlen stellen eine große Versicherung des US-Staates Georgia zur Verfügung. Viele Patienten hatten auch andere Krankheiten wie z. B. Diabetes und COPD. Es werden sehr differenzierte mathematische Modelle benutzt. Jedenfalls schließen die Autoren, dass die antiinflammatorischen Eigenschaften der Statine die Immunantwort auf die Grippeimpfung abschwächen. Auf welchem Wege die Statine die Immunantwort vermindern, wird ausführlich dargelegt.

Die Autoren folgern aus ihren Daten, dass der Schutz durch die Grippeimpfung bei Patienten, die Statine erhalten, deutlich geringer ist. Falls ihre Daten bestätigt würden, müssten sie in die allgemeinen Impfempfehlungen eingehen. Sie selbst geben jedoch keine Empfehlungen.

In einem kritischen Kommentar (3) zu den Arbeiten (2;4) wird davon ausgegangen, dass tatsächlich die Grippeimpfung in ihrer Wirksamkeit durch Statine abgeschwächt wird. Dennoch werden differenzierte Vorschläge für weitere Untersuchungen zu dieser Frage gemacht, was nicht ganz einleuchtet. Die Kommentatoren stellen aber die entscheidenden Fragen, nämlich, ob man während der Impfung die Statingabe unterbrechen oder Statinempfänger von der Impfung ausschließen sollte. Beide Fragen werden mit einem klaren Nein beantwortet. Nach ihrer Meinung müsste geprüft werden, ob höhere Dosen, intradermale Injektionen oder die zusätzliche Gabe eines Adjuvans weiterhelfen. Auf den Umstand, dass aus der erstgenannten Arbeit (4) die Überlegenheit des mit einem Adjuvans versehenen Impfstoffes bereits hervorgeht, gehen sie nicht ein.

Ohne auf die Problematik Statine + Grippeimpfung einzugehen, schreibt das *Robert Koch-Institut*: „Ältere Menschen haben oft eine reduzierte Immunantwort, so dass die saisonale Influenzaimpfung weniger wirksam sein kann als bei jüngeren Erwachsenen. In den letzten Jahren wurden deshalb so genannte adjuvantierte (wirkverstärkte) saisonale Influenzaimpfstoffe entwickelt. Als Wirkungsverstärker werden Emulsionen (z. B. MF59, AS03) oder Virosomen eingesetzt. Adjuvantierte Impfstoffe nehmen für sich in Anspruch, bei älteren Menschen einen besseren Schutz zu gewährleisten. Dies beruht im Wesentlichen auf Studien zur Antikörperbildung (Immunogenität). Ob adjuvantierte Impfstoffe aufgrund der stärkeren Antikörperbildung auch zuverlässiger gegen eine Erkrankung an Influenza schützen als nicht-adjuvantierte Impfstoffe, ist noch nicht geklärt. Bei adjuvantierten Impfstoffen können v. a. lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (Schmerz, Rötung, Schwellung) in erhöhtem Maße auftreten und sollten vom Arzt mit den Patienten im Vorfeld besprochen werden.“ (Stand: 02.09.2014).

Von den zurzeit in Deutschland verfügbaren 17 Grippeimpfstoffen ist nur einer mit einem Adjuvans versehen:

Fluad 2015/2016	Influenza-Untereinheiten-Impfstoff Oberflächenantigen (Virusimpfstoff, inaktiviert) intramuskulär Verwendung ab einem Lebensalter von 65 Jahren.	Novartis Vaccines and Diagnostics, S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena (SI), Italien
----------------------------	---	---

Fazit für die Praxis

In zwei umfangreichen Kohortenstudien wurde gezeigt, dass Patienten, die Statine einnehmen, durch die Grippeimpfung weniger gut geschützt sind. Dass Statine die Immunogenität von Antikörpern abschwächen, ist

bekannt und auch in Einzelheiten erforscht. Nach der Arbeit von Black et al. (4) schneiden Grippeimpfstoffe mit einem Adjuvans im Vergleich besser ab.

Literatur

- 1 Monto AS, Hornbuckle K, Ohmit SE: Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 155-160.
- 2 Omer SB, Phadke VK, Bednarczyk RA et al.: Impact of Statins on Influenza Vaccine Effectiveness Against Medically Attended Acute Respiratory Illness. *J Infect Dis* 2016; 213: 1216-1223.
- 3 Atmar RL, Keitel WA: Influenza Vaccination of Patients Receiving Statins: Where Do We Go From Here? *J Infect Dis* 2016; 213: 1211-1213.
- 4 Black S, Nicolay U, Del GG, Rappuoli R: Influence of Statins on Influenza Vaccine Response in Elderly Individuals. *J Infect Dis* 2016; 213: 1224-1228.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Dietrich Höffler, Darmstadt
dhoeffler@t-online.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“ bei Markteinführung 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.

Sacubitril/Valsartan (Entresto®) ▼*

(frühe Nutzenbewertung)

Sacubitril/Valsartan (S/V) ist ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) und beinhaltet einen Wirkstoffkomplex aus Valsartan und Sacubitril. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung des Abbaus von natriuretischen Peptiden durch Nepriylisin und einer Blockade des Angiotensin-II-Typ-1 (AT₁)-Rezeptors. Diese sich ergänzenden Effekte führen unter anderem zur Vasodilatation und damit zu einer Entlastung des Herzens, zu einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate sowie zu einer verminderten Sympathikusaktivität (1).

S/V ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (1).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von S/V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Beta-blocker festgelegt. Dabei wird eine leitliniengerechte Behandlung von Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome vorausgesetzt (2;3).

Der Hersteller legte Daten für die Bewertung aus der PARADIGM-HF-Studie vor, die bereits in AVP 2/2016 ausführlich besprochen wurde (4).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sah in seiner initialen Bewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von S/V gegenüber der ZVT, insbesondere wegen des Vorteils beim Endpunkt Gesamtmortalität (3).

In ihrer Stellungnahme kritisierte die AkdÄ die fragliche Übertragbarkeit der Daten der PARADIGM-HF-Studie auf die von der Zulassung umfasste Gesamtpopulation. Dabei unterscheidet die AkdÄ zwischen der von der Zulassung adressierten Zielpopulation und

* 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.

einer Teilpopulation, die in ihren Charakteristika der hochselektionierten Studienpopulation entspricht. Nur für diese Teilpopulation sieht die AkdÄ einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diese Einschätzung beruht im Wesentlichen auf einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Allerdings liegen keine verlässlichen Daten zur Einschätzung des Schadenspotenzials sowie zu Langzeiteffekten vor. Für die Zulassungspopulation liegt nach Einschätzung der AkdÄ lediglich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, da unklar ist, inwieweit sich die Daten aus der PARADIGM-HF-Studie auf die Zielpopulation übertragen lassen. Die AkdÄ weist darüber hinaus auf den Einfluss einer Diabeteserkrankung bei Studieneinschluss hin (5). Der letztgenannte Punkt wurde neben anderen zusätzlichen Aspekten in einem im Verlauf des Anhörungsverfahrens nachgelieferten Addendum durch das IQWiG untersucht: Nach der erneuten Bewertung stellte das IQWiG nur noch für Patienten ohne Diabetes mellitus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest, für Patienten mit Diabetes mellitus wurde die Bewertung auf einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen reduziert (6).

Der G-BA unterteilt die Zielpopulation in seinem Beschluss in zwei Subgruppen: Für Patienten ohne Diabetes mellitus sieht der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patienten mit Diabetes mellitus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Nach Auffassung des G-BA ist die Aussagesicherheit der PARADIGM-HF-Studie durch deren Design eingeschränkt. Ferner bildet die Studienpopulation die Zielpopulation nicht vollständig ab und Langzeitdaten fehlen. Daher wird hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens lediglich ein Anhaltspunkt gesehen (7;8).

Ohne Zweifel handelt es sich bei Sacubitril/Valsartan um eine interessante neue Wirkstoffkombination in der Therapie der Herzinsuffizienz. Es sind jedoch umfangreiche zusätzliche Studien erforderlich, um herauszufinden, welche Patienten tatsächlich von dem neuen Präparat profitieren, und welchen Anteil an der Wirksamkeit der AT1-Inhibitor Valsartan und welchen Anteil der Nephilysin-Inhibitor Sacubitril hat.

Literatur

- 1 Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Entresto® Filmtabletten". Stand: Juni 2016.
- 2 Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan (Entresto®) – Modul 3A – Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1311/2015-12-21_Modul3A_Sacubitril-Valsartan.pdf. Stand: 21. Dezember 2015.
- 3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. Köln, Auftrag: A15-60, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 379, Stand: 30. März 2016.
- 4 Mühlbauer B: Paradigmenwechsel ARNI? Immer langsam mit den jungen Pferden! *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2016; 43: 67-69.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan Nr. 379, A15-60, Version: 1.0, Stand: 30. März 2016. Berlin, 22. April 2016.
- 6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sacubitril/Valsartan – Addendum zum Auftrag A15-60 (Sacubitril/Valsartan): https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG_Sacubitril_Valsartan.pdf. Köln, Auftrag: A16-29, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 394, Stand: 25. Mai 2016.
- 7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Berlin; Stand: 16. Juni 2016.
- 8 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Berlin, 16. Juni 2016.

Der Artikel wurde am 13. September 2016 vorab online veröffentlicht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kamptokormie unter Rotigotin

Zusammenfassung

Fallbericht über einen Parkinson-Patienten, bei dem eine Kamptokormie auftrat, die wahrscheinlich durch eine erneute Behandlung mit Rotigotin ausgelöst wurde.

Abstract

Case report of a parkinson's patient with camptocormia probably caused by a newly initiated therapy with rotigotin.

Prange, H.
Stammschulte, T.
Eggers, B.

Rotigotin ist ein Non-Ergot-Derivat und wird den Dopaminrezeptoragonisten zugeordnet. Die Substanz ist ein selektiver D2- und D3-Rezeptoragonist. Sie wird bei Parkinson-Patienten als transdermales Pflaster einmal täglich appliziert. Über einen Zeitraum von 24 Stunden wird der Wirkstoff kontinuierlich freigesetzt. Diese durchgehende Stimulation ermöglicht konstantere Wirkspiegel. Durch die Medikation sollen Dyskinesien abgeschwächt und eine Verbesserung der Bewegungsabläufe erreicht werden. Dopamin wirkt bekanntlich auch auf die Prolaktinsekretion in der Hypophyse im Sinne einer Hemmung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird Rotigotin im frühen Stadium des Parkinson-Syndroms als Monotherapie verwendet – in späteren Stadien in Kombination mit L-Dopa (1).

Rotigotin wurde 2014 in 5,3 Mio DDD eingesetzt, dies bedeutet eine Steigerung von 9,4 % gegenüber dem Vorjahr (2).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 68-jährigen Mannes geschildert – früher Diplom-Ingenieur und Marathonläufer – der im Alter von 60 Jahren Bewegungsstörungen entwickelte, die sich zunächst linksseitig in einem Tremor und reduzierter Beweglichkeit geäußert hätten. In einem 4/2008 durchgeführten sogenannten DAT-Scan (Verfügbarkeit von Dopamintransporter in den Stammganglien) ließ sich die Diagnose einer (idiopathischen) Parkinson-Erkrankung sichern. Der Vater hatte im höheren Alter auch an Parkinsonismus gelitten. Die „Dopaminersatztherapie“ mit Rotigotin und Rasagilin habe dann vor allem eine subjektive Besserung erbracht.

In einer Rehabilitationsbehandlung 8/2013 wurde das Gangbild des Patienten als „im Innen- und Außenbereich deutlich flüssiger“ beschrieben. Die damalige Medikation bestand in Rotigotin 14 mg/d und Rasagilin 1 mg/d und L-Dopa 200 mg/d. Bei einer erneuten Reha 10/2014 wurde Rotigotin auf eine Höchstdosis von 16 mg/d erhöht. Im Januar 2015 wurde nach einem Sturz eine LWK 1 Fraktur festgestellt, die konservativ behandelt wurde. Am 25.01.2015 erlitt der Patient im Gehen plötzlich starke Schmerzen und konnte nicht mehr gehen. Im weiteren Verlauf zeigte sich dann ein knöcherner Abriss des ventralen Os ilium von der Spina iliaca anterior superior bis zur Spina iliaca anterior inferior mit Dislokation des Fragments nach ventral. Etwas später sei das Gangbild immer krummer und vorgebeugter geworden – und dies innerhalb weniger Tage. Zweimal sei es zu Zuständen des „Einfrierens“ beim Losgehen gekommen.

Bei einer weiteren Rehabehandlung war der Patient auf Azilect® (Rasagilin) 1 mg, Isicon® 100/25 (Levodopa/Carbdopa) viermal/d, Amantadin 100 zweimal/d und Neupro® (Rotigotin)-Pflaster, zweimal 6 mg/d eingestellt gewesen. Klinisch imponierte ein mittelschwer ausgeprägtes Parkinson-Syndrom vom akinetisch-rigiden Typ mit anteflektierter Rumpfhaltung und beeinträchtigten posturalen Reflexen. Von Kamptokormie expressis verbis war noch nicht die Rede, obwohl die Beschreibung des neurologischen Status darauf hindeutet.

In einem weiteren Bericht wird dann eine Rumpfvorwärtsneigung im Sinne einer Kamptokormie erwähnt. Letztere habe sich innerhalb von zwei Tagen entwickelt. Spätestens nach 20-minütigem Gehen beuge sich der Rumpf derartig vor, dass er nichts mehr tragen könne. Ein Zusammenhang mit einer Medikation ist laut diesem Bericht nicht erkennbar. Erwähnt wird noch eine Blasenstörung mit Drangsymptomatik. Empfohlen wurde Absetzen von Neupro® und Erhöhung von Stalevo® (Carbidopa 25 mg, Entacapone 200 mg, Levodopa 100 mg).

Nach Umstellung der Medikation sei die Kamptokormie gut rückläufig, aber der Patient laufe noch etwas krumm. An anderer Stelle wird für diesen Zeitpunkt beschrieben, der Patient habe ein vornübergebeugtes Gangbild mit linkskonvexer Abweichung (Kamptokormie oder Pisa-Syndrom?). Dem Meldebogen ist zu entnehmen, dass die Kamptokormie im Oktober 2014 aufgetreten sei, bis Mai 2015 bestanden habe und nach Absetzen von Neupro® rückläufig sei. Eine erneute Exposition mit Rotigotin habe man unterlassen.

Kamptokormie im Zusammenhang mit Morbus Parkinson

Unter Kamptokormie versteht man eine gebeugte Körperhaltung (Haltungsanomalie). Es handelt sich um eine vorwärtsgerichtete Beugung des Rumpfes bis zu 45° oder mehr. Sie ist ein Ausdruck dystoner Anspannungen der Rumpfmuskulatur bei gleichzeitiger posturaler Beeinträchtigung. Ist nur der Kopf durch ein Herabsinken betroffen, spricht man vom Dropped Head Syndrom. Die Kamptokormie stellt häufig eine gravierende Einschränkung für die Selbstständigkeit und Mobilität von Parkinson-Patienten dar. Zusätzlich leiden diese Patienten unter den mit der Kamptokormie häufig einhergehenden Rückenschmerzen unterschiedlich starker Ausprägung. Zumeist sind Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider oder gemischter Unterform im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium betroffen. In der Vorgeschichte finden sich vermehrt Erkrankungen bzw. Verletzungen der Wirbelsäule.

Die Prävalenz der Kamptokormie bei Parkinson-Syndrom wird mit 3–7 % angegeben (3). Diskutiert wird eine Imbalance zwischen dopaminergem und cholinergem System mit Betonung des cholinergen. Diese Konstellation dürfte eine Rolle bei der Modulation des Muskeltonus und somit für die Entwicklung von Sekundärschäden – z. B. Knochenbrüchen – spielen.

Das Auftreten einer Kamptokormie als eigenes Symptom der Parkinson-Erkrankung ist möglich. Dann wäre das Zusammentreffen der Verabfolgung von Rotigotin (Neupro®) einerseits und „Einfrieren“ sowie Kamptokormie andererseits ein Zufall. Dagegen spricht allerdings die Besserung nach Absetzen des Rotigotins.

Im Schrifttum gibt es Einzelfälle einer Auslösung der Kamptokormie wie auch des damit verwandten Pisa-Syndroms durch Verabfolgung dopaminerger Substanzen (4–7).

Offensichtlich wird durch die (zusätzliche) Gabe von dopaminergen Substanzen bzw. Dopaminrezeptoragonisten in Einzelfällen bei einem Parkinson-Syndrom die vorgenannte Imbalance zwischen den verschiedenen Transmittersystemen (cholinerg und dopaminerg) ausgelöst oder gefördert, sodass sich die Kamptokormie entwickeln kann. Vielleicht wird letzteres auch nur biografisch vorverlegt und würde sich später im Verlaufe der Krankheit ohnehin spontan einstellen.

Der zeitliche Zusammenhang und die Teilrückbildung nach Absetzen des Rotigotins im oben beschriebenen Fall stützt die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs.

Informationen zu Nebenwirkungen von Rotigotin

Nebenwirkungen des Medikaments sind zumeist auf einen „Dopaminüberschuss“ zurückzuführen. Hierzu gehören: (orthostatische) Hypotonie und Synkopen, Einschlafattacken, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Obstipation, Diarrhoe, Müdigkeit, Somnolenz aber auch Schlafstörungen, allergische Reaktionen, Juckreiz. Wahrnehmungsstörungen (v. a. optische Halluzinationen), obsessive Zwangsstörungen, Schwindel, Palpitationen, Singultus, erektile Dysfunktion, Sehstörungen (typisch für alle Dopaminagonisten).

In der öffentlich recherchierbaren Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sind insgesamt 666 Verdachtsberichte unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu dem Wirkstoff Rotigotin erfasst, in denen insgesamt etwa 1850 Reaktionen beschrieben werden. Häufig gemeldet werden vor allem unterschiedliche Reaktionen an der Applikationsstelle des Pflasters wie Rötung, Juckreiz und Bläschen. Häufiger berichtet werden aber auch Unwirksamkeit des Arzneimittels sowie neurologisch-psychiatrische Reaktionen wie Schwindel und Halluzinationen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von allen Autoren verneint.

Fazit für die Praxis

Ein Zusammenhang zwischen Auslösung der Kamptokormie und einer Rotigotin-Gabe ist wahrscheinlich, aber nur in dem Sinne, dass die Disposition zur Kamptokormie bei diesem Patienten aufgrund der besonderen Verlaufsform der idiopathischen Parkinson-Erkrankung

bereits vorhanden war.

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

Literatur

- 1 UCB Pharma GmbH: Fachinformation "Neupro®". Stand: Februar 2015.
- 2 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
- 3 Wrede A: Charakterisierung der myopathologischen Veränderungen bei der Kamptokormie des Morbus Parkinson. Inaugural-Dissertation. Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität, Göttingen 2011.
- 4 Solla P, Cannas A, Congia S et al.: Levodopa/carbidopa/entacapone-induced acute Pisa syndrome in a Parkinson's disease patient. J Neurol Sci 2008; 275: 154-156.
- 5 Nakayama Y, Miwa H: Drug-induced camptocoma: a lesson regarding vascular Parkinsonism. Intern Med 2012; 51: 2843-2844.
- 6 Cannas A, Solla P, Floris G et al.: Reversible Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease on dopaminergic therapy. J Neurol 2009; 256: 390-395.
- 7 Galati S, Moller JC, Stadler C: Ropinirole-induced Pisa syndrome in Parkinson disease. Clin Neuropharmacol 2014; 37: 58-59.

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

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin
thomas.stammschulte@akdae.de

Dr. med. Birk Eggers, Berlin
birk.eggers@gmx.de

Codein und Pankreatitis

Zusammenfassung

Berichtet wird über eine wenig bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung von Codein: Auslösung einer biliären Pankreatitis durch Codein bei Z. n. Cholezystektomie.

Abstract

We report on a less known side-effect of codeine: triggering of biliary pancreatitis by codeine after cholecystectomy.

Rosien, U.
Stammschulte, T.

Codein hat die Eigenschaften eines Opiatagonisten. Es wirkt zentralnervös analgetisch und antitussiv über supraspinale Opiatrezeptoren. Codein-Tropfen werden oral verabreicht, wobei die maximale Plasmakonzentration nach ca. einer Stunde erreicht ist. Codein kann wie andere Morphin-derivate die Kontraktilität intestinaler Muskulatur erhöhen und zu Spasmen an intestinalen Sphinktern führen. Dies gilt auch für den Verschlussmuskel von Gallen- und Bauchspeicheldrüsengang, den Sphinkter Oddi (1).

Codein-Tropfen sind in Deutschland zur symptomatischen Behandlung von Reizhusten zugelassen. Codein wurde als Antitussivum 2014 in 7,3 Mio DDD eingesetzt, dies bedeutet eine Verminderung um 24,3 % gegenüber dem Vorjahr (2).

Der AkdÄ wurde folgender Fall berichtet: Eine 72-jährige Patientin entwickelte innerhalb einer halben Stunde nach Einnahme von 20 Tropfen Codein-Lösung akute Schmerzen, die von thorakal zunächst in den Oberbauch wanderten und in den Rücken ausstrahlten. Sie wurde deswegen in einem Krankenhaus vorgestellt, wo man eine akute Pankreatitis diagnostizierte und die Patientin für zwei Tage stationär behandelte. Die Lipase war auf maximal das Siebenfache, das CRP als unspezifischer Entzündungsmarker auf das Vierfache der Norm erhöht. Parallel stiegen die Transaminasen auf das Vierzigfache der oberen Normgrenze. Demgegenüber waren Gamma-GT und alkalische Phosphatase nur gering erhöht (bis fünffach). Das Bilirubin zeigte einen nicht signifikanten Anstieg innerhalb der Normgrenze. Alle beschriebenen Veränderungen waren am Ende des stationären Verlaufes deutlich rückläufig. Als einziges bildgebendes Verfahren wurde zweimal eine Abdomen-Sonographie durchgeführt. Am ersten Behandlungstag zeigte sich hierbei eine Erweiterung des Ductus hepatocholedochus auf 12 mm und eine Erweiterung der intrahepatischen Gallenwege. Bei Entlassung war dieser Befund nicht mehr zu erheben. Pathologische Befunde an der Bauchspeicheldrüse wurden sonographisch nicht nachgewiesen. Die Patientin wurde nach zwei Tagen gegen ärztlichen Rat entlassen. Ob sie zu diesem Zeitpunkt beschwerdefrei war, geht aus dem Bericht nicht hervor. Aus der Vorgeschichte ist zu berichten, dass die Patientin frühere Einnahmen von Codein vertragen hat. Diese Codein-Einnahmen lagen aber vor einer Cholezystektomie, die fünf Monate vor der aktuellen Erkrankung erfolgte. Die Indikation zur Cholezystektomie wird nicht mitgeteilt. Ob die aktuelle Einnahme von Codein-Tropfen auf eigene Initiative erfolgte (aus eigenen Medikamentenbeständen) oder aufgrund einer aktuellen ärztlichen Verordnung, geht aus den Unterlagen nicht hervor.

In der Fachinformation (1) wird darauf hingewiesen, dass Codein bei Zustand nach Cholezystektomie mit Vorsicht eingesetzt werden sollte, da es infolge eines Spasmus des Sphinkter Oddi zu herzfarktähnlichen Symptomen und einer Verschlechterung einer vorbestehenden Pankreatitis kommen kann. Darüber hinaus wird „Pankreatitis“ als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit aufgeführt.

Der pathophysiologische Mechanismus der Entwicklung einer akuten Pankreatitis nach Codein-Einnahme ist ein Spasmus des Sphinkter Oddi mit Aufstau von Galle und Pankreassekret. Eine Neigung dieses Verschlussmuskels zu Fehlfunktionen oder Spasmen begünstigt diese Arzneimittelnebenwirkung. Die Entwicklung dieser prädisponierten Sphinkter-Oddi-Dysfunktion wird durch eine Cholezystektomie begünstigt. Auf diesem lange bekannten Mechanismus ist der Warnhinweis in der Fachinformation zurückzuführen. In der Fachinformation wird auf eine mögliche „Verschlechterung einer vorbestehenden Pankreatitis“ hingewiesen. Klinisch hat es in dem dargestellten Fall vor der Codein-Einnahme keinen Hinweis auf eine Pankreatitis gegeben. Der zeitliche Ablauf spricht dafür, dass Codein an einem nach Cholezystektomie prädisponiertem Sphinkter zu einer Druckerhöhung mit konsekutiver Pankreatitis ohne vorbestehende Entzündung des Organs geführt hat.

Codein gehört zu der sogenannten Klasse-1-Gruppe von Substanzen, die eine Pankreatitis auslösen können. Dies bedeutet, dass in mindestens einem dokumentierten Fall eine Reexposition zur erneuten Pankreatitis geführt hat und andere Ursachen einer akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung ausgeschlossen wurden (3–5). Es handelt sich um ein sehr seltenes Ereignis, dass durch einen Zustand nach Cholezystektomie begünstigt wird (6).

Einschränkend ist zu diesem Fallbericht zu bemerken, dass insbesondere eine biliäre Ursache der Pankreatitis nicht mit größtmöglicher Sicherheit ausgeschlossen wurde (7). Die am Aufnahmetag beschriebene Erweiterung der Gallenwege ist mit einer Sphinkter-Oddi-Dysfunktion vereinbar, könnte aber auch Ausdruck einer mechanischen Abflussbehinderung durch ein Konkrement/Sludge gewesen sein. Eine Bilirubin-Erhöhung als weiterer Marker einer mechanischen Obstruktion bestand nicht, jedoch eine deutliche Erhöhung der Transaminasen. Die Differenzialdiagnose einer Choledocholithiasis als Ursache der Pankreatitis ist bedenkenswert, da die Cholezystektomie erst fünf Monate zurücklag (eine symptomatische Cholezystolithiasis ist die häufigste Indikation zur Cholezystektomie, in diesem konkreten Fall wurde jedoch der Anlass der Gallenblasenentfernung nicht beschrieben). Angesichts der am Aufnahmetag erweiterten Gallenwege hätte eine orale Endosonographie oder eine MRCP weitgehende Sicherheit zum Ausschluss bzw. Nachweis einer Choledocholithiasis gegeben.

Fazit für die Praxis

Codein kann in seltenen Fällen über einen Spasmus des Sphinkter Oddi und insbesondere bei Zustand nach Cholezystektomie eine akute Pankreatitis auslösen.

Verdachtsfälle einer Pankreatitis im Zusammenhang mit einer Therapie mit Codein sollten der AkdÄ gemeldet werden (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UA-W-Meldung/index.html>).

Literatur

- 1 Hexal AG: Fachinformation "Codeintropfen HEXAL® 0,5 mg/Tropfen. Lösung zum Einnehmen". Stand: Juli 2015.
- 2 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
- 3 Hung WY, Abreu LO: Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 405-415.
- 4 Badalov N, Baradarian R, Iswara K et al.: Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 648-661.
- 5 Hastier P, Demarquay JF, Maes B et al.: Acute pancreatitis induced by codeine-acetaminophen association: a case report with positive rechallenge. *Pancreas* 1996; 13: 324-326.
- 6 Turkmen S, Buyukhatipoglu H, Suner A et al.: Prior cholecystectomy predisposes to acute pancreatitis in codeine-prescribed patients. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015; 5: 114-115.
- 7 Elta GH: Sphincter of Oddi dysfunction and bile duct microlithiasis in acute idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1023-1026.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

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

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin
thomas.stammschulte@akdae.de

In eigener Sache

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2016 und 2017

(<http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>)

- 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: HanseMesse Rostock, 18106 Rostock
- 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
- 26.11.2016 – 5. Fortbildungskongress gemeinsam mit der Ärztekammer Berlin
09.00–17.00 Uhr
Tagungsort: Ärztekammer Berlin, Friedrichstraße 16, 10969 Berlin
- 28.01.2017 – Fortbildungsveranstaltung im Rahmen des 52. Ärztekongress der Fachmesse Medizin
09.00–12.30 Uhr
Tagungsort: Landesmesse Stuttgart, Messeplazza 1, 70629 Stuttgart
- 22.04.2017 – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Hamburg
10.00–13.00 Uhr
Tagungsort: Ärztekammer Hamburg, Ebene 13, Raum 1, Weidestraße 122 b, 22083 Hamburg
- 01.05.2017 – Symposium im Rahmen des 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
Uhrzeiten noch nicht bekannt
Tagungsort: Congress Center Rosengarten, 68161 Mannheim
- 07.06.2017 – Symposium der AkdÄ im Rahmen der Medizinischen Fortbildungstage Thüringen
Uhrzeiten noch nicht bekannt
Tagungsort: Kaisersaal Erfurt, Futterstrasse 15/16, 99084 Erfurt

Wissenschaftliches Programm:

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

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

Samstag, den 15. Oktober 2016

Arzneimittelinnovationen: Nutzen, Schaden, Profit

Jubiläumsveranstaltung aus Anlass des 50. Jahrgangs DER ARZNEIMITTELBRIEF

Kaiserin-Friedrich-Haus, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin-Mitte

10.00	Gründe für die Gründung des ARZNEIMITTELBRIEFS <i>Dietrich von Herrath, Berlin</i>	13.00	Prescrire: a french non-profit continuing education organisation committed to better patient care <i>Christophe Kopp, Paris</i>
10.30	Science-based initiatives against dangerous or useless drugs <i>Gianni Tognoni, Mailand</i>	13.45	Arzneimittelmarketing: Strategien und ihr Einfluss auf ärztliches Ordnungsverhalten <i>Jochen Schuler, Salzburg</i>
11.15	AMNOG: unabhängige Informationen aus der frühen Nutzenbewertung <i>Beate Wieseler, Köln</i>	14.15	DER ARZNEIMITTELBRIEF: Aufgaben und Ziele in der Zukunft <i>Wolf-Dieter Ludwig, Berlin</i>
12.00-13.00	Mittagspause	14.45	Schlusswort <i>Wolf-Dieter Ludwig, Berlin</i>

Die Zertifizierung ist bei der Ärztekammer Berlin beantragt.

Anmeldung unter: <http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/20161015-AMB.pdf>



Referenten

Dr. Dietrich von Herrath
Internist, Nephrologe
Mitherausgeber DER ARZNEIMITTELBRIEF

Dr. Christophe Kopp
General practitioner
Managing editor Prescrire

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
Internist, Hämatologe/Onkologe
Mitherausgeber DER ARZNEIMITTELBRIEF
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Prof. Dr. Gianni Tognoni
Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri

Dr. Jochen Schuler
Niedergelassener Internist, Kardiologe
Mitherausgeber DER ARZNEIMITTELBRIEF

Dr. Beate Wieseler
Ressortleiterin Arzneimittelbewertung im Institut für
Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
(IQWiG)



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

