



# Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 45 – Ausgabe 2

April 2018

## EDITORIAL

Hormontherapie in der Menopause – eine unendliche Geschichte... 64

## THERAPIE AKTUELL

Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie:  
Eine Überarbeitung der Leitlinien ist erforderlich 68  
Zöliakie 72  
Die „Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität“ (NCGS) 78

## ÜBERSICHTSARBEITEN

Die Höhenkrankheit 84  
Karies durch Medikamente? 87  
Wie häufig soll die Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz kontrolliert werden? 88  
Ramipril zur Behandlung der Claudicatio intermittens? 90  
Was ist Betrug, was ist belegt? 90  
Bedenkliche Stoffe und Rezepturen – Hinweise für die ärztliche Verschreibung 92

## FALLBERICHTE

„Aus der UAW-Datenbank“: Restvolumen bei Kurzinfusionen 99

## FORTBILDUNG

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2018 (Auswahl) 102  
Terminhinweis:  
5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie 103

## Editorial

# Hormontherapie in der Menopause – eine unendliche Geschichte...

## Hormone-replacement in the menopause – a never ending story...

Große klinische Studien zeigen bei postmenopausalen Frauen keinen Langzeitnutzen einer Östrogenbehandlung, sondern warnen vor möglichen Nachteilen. Einige Fachgesellschaften wollen das nicht wahrhaben und unternehmen immer neue Anläufe für ein Comeback.

Mühlbauer, B.

Bekanntlich wurden 2002 (1) und 2004 (2) die beiden großen WHI (Women's Health Initiative)-Studien vorzeitig abgebrochen. Die aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnenen Östrogene („konjugierte equine Östrogene“) zeigten weder in Gestagenkombination (Medroxyprogesteron) bei Frauen mit vorhandener Gebärmutter über ca. fünf Jahre noch alleine bei hysterektomierten Frauen über knapp sieben Jahre einen Vorteil: Die erwartete Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse blieb nicht nur aus, das Risiko war in einigen Endpunkten sogar erhöht. Beide Studien wurden vorzeitig mit der Begründung eines nachteiligen Nutzen-Risiko-Verhältnisses abgebrochen. Damit wurde ein jahrzehntelang weltweit als Standard geltendes Postmenopausemedikament fast über Nacht bedeutungslos.

### Kurzzeitbehandlung der Menopause-Beschwerden

Die Hormonbehandlung ist die wirksamste Therapie der vasomotorischen Symptome im Klimakterium, vor allem der Hitzewallung (3). Eine möglichst niedrig dosierte und möglichst kurze (ein bis zwei Jahre) Hormonbehandlung kann bei beeinträchtigender Symptomatik empfohlen werden.

### Postmenopausale Osteoporose

An der Osteoporose des älter werdenden Menschen ist – insbesondere bei der Frau – die Hormonveränderung pathophysiologisch wesentlich beteiligt. In den beiden WHI-Studien fand sich eine Reduktion der Frakturinzidenz als sekundärer Endpunkt (1;2). Es gilt als gesichert, dass die Hormonbehandlung das Osteoporose-Risiko senken kann. Allerdings ist der Nutzen einer hierzu erforderlichen Hormon-Langzeittherapie gegen deren Risiken abzuwägen. Im Vergleich mit antiresorptiven Therapieansätzen mit Bisphosphonaten schneiden Hormone schlechter ab.

### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bis zur Jahrtausendwende wurde angenommen, dass die Hormonbehandlung – neben anderen Risiken – auch das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verringert. Diese Erwartungen gründeten sich auf theoretischen Überlegungen, experimentellen Studien und epidemiologischen Daten. Entscheidend gestützt wurden sie durch die „Nurses' Health Study“, einer Kohortenstudie mit über 70.000 Frauen, die eine geringere Rate koronarer

Ereignisse bei Hormonanwenderinnen (4) zeigte. Warum diese Annahmen von den Ergebnissen der WHI-Studien dann widerlegt wurden, wird bis heute diskutiert. Eine Möglichkeit ist, dass sich die Hormonanwenderinnen in der Nurses' Health Study auch grundsätzlich gesundheitsbewusster verhielten (z. B. Ernährung, Bewegung, Rauchverhalten) und dass in den Auswertungen nicht genügend für diese Confounder kontrolliert wurde.

### **Nutzen-Risiko-Betrachtung postmenopausaler Langzeitbehandlung**

Unbestritten ist, dass die langfristige Östrogeneinnahme mit Gesundheitsgefahren verbunden ist. Für eine Nutzen-Risiko-Analyse wurden in einer Cochrane-Metaanalyse die Daten von über 43.000 Teilnehmerinnen in 22 placebokontrollierten Hormonstudien zusammengefasst (5). Darin fand sich für alle Hormonbehandlungen eine Risikoerhöhung für Venenthrombosen, Schlaganfall und Gallenblasenerkrankungen.

Nur für die kombinierte Östrogen/Gestagen-Behandlung, aber nicht für die Östrogen-Monotherapie bestätigte sich die in den WHI-Studien beobachtete Zunahme koronarer Ereignisse. Die Monotherapie reduzierte darüber hinaus die Rate an Brustkrebs und klinisch relevanten Frakturen.

Der wichtigste Warnhinweis zum Brustkrebsrisiko durch Hormontherapie stammt aber aus der größten Untersuchung überhaupt. In der nichtinterventionellen „Million Women Study“ wurden über eine Million Frauen zwischen 50 und 64 Jahren nach Menopause-Status und Hormontherapie befragt und das Auftreten von Brustkrebs und die Sterblichkeit untersucht. Belegt wurde eine signifikante, mit der Einnahmedauer korrelierende Risikoerhöhung für Brustkrebs für alle Formen der Hormontherapie; sogar die Mortalität zeigte sich erhöht (6).

### **Eine unendliche Geschichte**

Eigentlich sind angesichts der Datenlage die Konsequenzen klar:

- Nur wirklich beeinträchtigende Wechseljahresbeschwerden systemisch behandeln.
- Eine systemische Hormontherapie so kurz wie möglich durchführen.
- Hormonmangelbedingte Urogenitalprobleme lokal behandeln (ob mit Hormonen oder ohne, ist nach aktueller Studienlage weiter zu untersuchen (7)).
- Von Langzeiteinnahme grundsätzlich abraten.

Trotzdem wird in regelmäßigen Abständen versucht, die Hormondauertherapie zu rehabilitieren. Als Argumente für eine Renaissance der Hormontherapie wird in erster Linie die Timing-Hypothese angeführt. In der Mehrzahl der klinischen Prüfungen, so auch WHI, hätten die Studienteilnehmerinnen erst spät mit der Hormonbehandlung begonnen, ein früherer Behandlungsbeginn näher an der Menopause könne günstiger sein.

Verwiesen wird auf eine Subgruppenanalyse der WHI-Studien (8): Bei Beginn der Hormontherapie zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr wurden unter Östrogen-Monotherapie keine erhöhten und unter Kombinationsbehandlung mit Gestagen nur minimal erhöhte kardiovaskuläre Ereignisraten beobachtet. Post-hoc-Analysen wie diese haben aber allenfalls hypothesenbildenden Charakter, auch die Studienautoren betonten dies.

Mit größter Zurückhaltung muss eine Studie aus Dänemark betrachtet werden (9). Von 1990 bis 1993 wurden etwa 1000 Frauen (45 bis 58 Jahre) bis zu zwei Jahre nach Menopausebeginn eingeschlossen und erhielten randomisiert, aber offen Estradiol (mit bzw. ohne Norethisteron, je nach Hysterektomie-Status) oder keine Therapie. Die eigentlich über 20 Jahre geplante Studie sollte primär osteoporosebedingte Frakturen und Knochendichte untersuchen, sekundäre Endpunkte waren Brustkrebs und Klimakteriumsbeschwerden. Aufgrund der WHI-Daten wurde die Studie 2002 vorzeitig abgebrochen. Zur großen Überraschung wurde sie zehn Jahre später mit völlig anderen Endpunkten veröffentlicht: Aus dänischen Registern stammende Daten wurden auf den kombinierten Endpunkt Tod, stationäre Einweisung wegen Herzinfarkts oder Herzinsuffizienz ausgewertet.

Während der aktiven Behandlungsphase (zehn Jahre) trat unter Hormontherapie bei 16 von 502 Frauen ein Ereignis des kombinierten Endpunkts auf, ohne Behandlung waren es 33 von 504. Nur der kombinierte Endpunktunterschied erreichte statistische Signifikanz, jedoch keine der einzelnen Endpunktbestandteile.

Das Fehlen einer Kontrollbehandlung, das offene Design, ein kompletter und nachträglicher Endpunktwechsel, die unklar definierte Datenquelle, die kleine Stichprobe, die geringe Ereignisrate und damit zweifelhafte statistische Power sind so schwere methodische Mängel, dass sie die Studie zum Negativbeispiel für EbM-Kurse qualifizieren. Ganz sicher ist sie nicht geeignet, die Ergebnisse der großen zitierten Studien zu konterkarieren.

## Fazit

Ohne Zweifel sind auch an der einen oder anderen der großen Untersuchungen zur postmenopausalen Hormontherapie methodische Kritiken gerechtfertigt. Doch wird durch solche Kritik höchstens die Aussagekraft abgeschwächt oder die Übertragbarkeit auf bestimmte Patientenpopulationen eingeschränkt. Eine berechtigte methodische Kritik berechtigt jedoch niemals zum Umkehrschluss, dass also die gegenteilige Aussage als Ergebnis angenommen werden kann.

Auch die vom US-Kongress unterstützte, aber unabhängige US Preventive Services Task Force kommt ganz aktuell zu dem eindeutigen Schluss, dass von einer Hormontherapie, die über eine kurzfristige Symptomkontrolle hinausgeht, abzuraten ist (10).

Warum angesichts der überwältigend negativen Datenlage Fachgesellschaften und Berufsverbände nach wie vor in Internetauftritten einen Langzeitnutzen der Hormontherapie behaupten, ist rational nicht nachvollziehbar. Über die tatsächlichen Gründe kann nur spekuliert werden.

## Literatur

- 1 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
- 2 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al.: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-1712.

(Zitate 3–10 siehe folgende Seite.)

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

- 3 Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V: Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 4: CD002978.
- 4 Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al.: A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.
- 5 Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H et al.: Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; Issue 1: CD004143.
- 6 Beral V, Million Women Study C: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
- 7 Mitchell CM, Reed SD, Diem Set al.: Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018; Epub ahead of print.
- 8 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
- 9 Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofeng CL et al.: Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
- 10 US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ et al.: Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 318: 2224-2233.

## Therapie aktuell

# Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie: Eine Überarbeitung der Leitlinien ist erforderlich

Diabetic neuropathic pain: The guidelines should be revised

### Zusammenfassung

Eine aktuelle Metaanalyse zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (1), die auch bisher unpublizierte Studien berücksichtigt, wird vorgestellt. Die Datenlage hinsichtlich der Wirksamkeit einzelner Wirkstoffe ist widersprüchlich. Eine Revision der Leitlinien erscheint erforderlich.

von Brevern, M.

### Abstract

A recent systematic review of the pharmacotherapy of diabetic neuropathic pain including unpublished studies is presented. The contradictory evaluation of some commonly prescribed drugs is discussed. The guidelines should be revised.

### Einleitung

Etwa jeder zweite Diabetiker ist im Verlauf der Erkrankung von einer sensomotorischen Polyneuropathie betroffen (2). Häufig manifestiert sich die diabetische Polyneuropathie mit schmerzhaften, brennenden und kribbelnden Missempfindungen der Füße, die in späteren Stadien auch die Unterschenkel und Hände betreffen können. Schmerzen und Parästhesien können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. In der klinischen Untersuchung zeigen sich neben einer reduzierten Wahrnehmung sensibler Reize (Minussymptomatik) gelegentlich auch Plussympptome mit mechanischer Allodynie (Schmerz nach leichter Berührung) sowie thermischer und mechanischer Hyperalgesie. Die Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie ist unvollständig verstanden, als wesentliche Faktoren werden die Hyperglykämie und mikrovaskuläre Folgen des Diabetes mellitus diskutiert (3). Dass das Risiko der Entwicklung einer diabetischen Polyneuropathie durch eine normnahe Diabeteseinstellung reduziert werden kann, konnte zumindest für den Diabetes mellitus Typ 1 gezeigt werden (4). Für den Diabetes mellitus Typ 2 ist die Studienlage diesbezüglich dagegen uneinheitlich.

### Prinzipien der Pharmakotherapie

Zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen infolge einer diabetischen Polyneuropathie werden vorwiegend Antidepressiva und Antiepileptika eingesetzt, seltener Opioide und topische Wirkstoffe (Tabelle 1). Beim individuellen Patienten muss die geeignete Therapie unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen und Kontraindikationen erprobt werden. Alle oral eingenommenen Wirkstoffe müssen langsam aufdosiert werden, bis eine ausreichende Wirksamkeit erreicht ist oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen den Einsatz begrenzen. Die erforderliche Dosis kann interindividuell stark differieren. Die Wirksamkeit sollte unter ausreichender Dosierung erst nach zwei bis vier Wochen beurteilt

werden. Schmerzfreiheit wird selten erreicht. Der Patient sollte über eine Reduktion der Schmerzen um 30–50 % als realistisches Therapieziel informiert werden. Bei mangelnder Wirksamkeit oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist ein Wechsel zu einer anderen Wirkstoffgruppe sinnvoll. Im Einzelfall kann die Kombination aus Wirkstoffen sinnvoll sein (5). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind bei allen Wirkstoffen häufig und sind bei Antiepileptika und nicht-trizyklischen Antidepressiva vorwiegend Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit, bei den trizyklischen Antidepressiva Mundtrockenheit und Müdigkeit.

**Tabelle 1: Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie**

Wirkstoff	Startdosis	Wirksame Dosis	Häufige Nebenwirkungen, Besonderheiten
<i>Antidepressiva</i>			
trizyklische Antidepressiva z. B. Amitriptylin ret.	10–25 mg 0–0–1	25–75 mg/d 0–0–1	Mundtrockenheit, Müdigkeit, Cave: Glaukom, AV-Block, Miktionsstörungen, Delir
Duloxetin	30 mg 1–0–0	30–60 mg/d 1–0–0	Übelkeit, verminderter Appetit, Schlafstörungen
<i>Antiepileptika</i>			
Pregabalin	50–75 mg 0–0–1	150–600 mg/d 1–0–1	Müdigkeit, Schwindel, Ödeme, Cave: bei Niereninsuffizienz
Gabapentin	100 mg 1–1–1	900–3000 mg/d 1–1–1	Müdigkeit, Schwindel, Ödeme, Cave: bei Niereninsuffizienz
<i>Topische Anwendung</i>			
Lidocain-Pflaster 5 %	1 x täglich, mindestens 12 h Pause	bis zu 3 Pflaster/d	Erythem und Unverträglichkeitsreaktion im Applikationsareal
Capsaicin-Pflaster 8 %	1 x 30–60 min, mindestens 3 Monate Pause	bis zu 4 Pflaster einmalig	Erythem, Unverträglichkeitsreaktion und Schmerzzunahme im Applikationsareal
Capsaicin-Salbe	0,025–0,075 %, 3 bis 4 x täglich		Erythem, Unverträglichkeitsreaktion und Schmerzzunahme im Applikationsareal

Die Leitlinie der AWMF (zur Zeit in Überarbeitung) empfiehlt eine Therapie mit Pregabalin, Duloxetin und trizyklischen Antidepressiva (Empfehlungsgrad B) bzw. mit Opioiden (Empfehlungsgrad 0) (6). Für das in dieser Indikation häufig verordnete Gabapentin wurde die ursprüngliche Bewertung (Empfehlungsgrad 0) vorläufig außer Kraft gesetzt. Die Leitlinie der American Diabetes Association gibt Pregabalin und Duloxetin sogar den höchsten Empfehlungsgrad (7). Die Leitlinie der amerikanischen Neurologie-Fachgesellschaft bewertet ausschließlich Pregabalin mit dem Empfehlungsgrad A und bevorzugt diesen Wirkstoff somit vor allen anderen (8).

### Neue Datenlage und Widersprüche

Eine aktuelle Metaanalyse zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (1) stellt die Empfehlungen der Leitlinien in Frage. Der systematische Review nahm die Ergebnisse einer 2014 publizierten Metaanalyse (9) als Grundlage und schloss zusätzlich 24 seither publizierte Studien und 25 unpublizierte Untersuchungen ein, die

über die Website [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) identifiziert wurden. Insgesamt wurden somit 106 Studien berücksichtigt. Einzig für die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin und Venlafaxin wurde ein moderater Evidenzgrad ermittelt, für alle anderen Präparate war die Evidenz dagegen nur gering. Eine hohe Effektstärke wurde lediglich Venlafaxin bescheinigt, für Botulinumtoxin war sie moderat bis hoch. Diese beiden Wirkstoffe sind allerdings in Deutschland nicht in dieser Indikation zugelassen. Eine moderate Effektstärke lag für Duloxetin, trizyklische Antidepressiva, atypische Opioide und Oxcarbazepin vor. Die Wirksamkeit von Pregabalin wurde dagegen als niedrig eingestuft. Als unwirksame Präparate wurden Gabapentin, typische Opioide und Capsaicin (0,075 %, topische Anwendung) eingestuft. Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit dieser Präparate war aufgrund der Studienlage nicht möglich. Auch die Lebensqualität konnte mangels geeigneter Daten in dieser Metaanalyse nicht beurteilt werden. Zudem merkten die Autoren kritisch an, dass die Dauer der meisten Studien unter drei Monaten lag, obwohl in der Regel eine langfristige Therapie erforderlich ist.

Für Pregabalin liegen die mit Abstand meisten randomisierten und kontrollierten Studien zur Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie vor (16 Studien mit ca. 4000 Patienten). Allerdings ist bemerkenswert, dass Pregabalin in 7 von 10 neu identifizierten Studien in dieser Indikation keine Wirksamkeit gegenüber Placebo nachweisen konnte (1). Diese Beobachtung spricht für einen Publikationsbias, der zu den bisher hohen Empfehlungsgraden für Pregabalin in Leitlinien geführt haben dürfte.

Gabapentin ist ein weiterer, in dieser Indikation sehr häufig verordneter Wirkstoff, der als Kalziumkanalblocker einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Pregabalin hat. Die AWMF-Leitlinie (6) hatte Gabapentin bisher mit dem niedrigsten Empfehlungsgrad bewertet. Aus nicht ersichtlichen Gründen kommen aktuelle Metaanalysen hinsichtlich der Wirksamkeit von Gabapentin bei der Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Wirksamkeit wurde durch einen aktuellen Cochrane-Review ermittelt (NNT von 5,9 für eine Schmerzreduktion von mindestens 50 %) (10), nicht jedoch durch die Metaanalyse von Waldfoegel und Mitarbeitern (1).

Bemerkenswert ist zudem, dass der besprochene Review suggeriert, dass Venlafaxin, das in Deutschland für die Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht zugelassen ist, das wirksamste Medikament in dieser Indikation sein könnte. Eine Cochrane-Analyse konnte aufgrund derselben Datenbasis dagegen keine Evidenz für eine Wirksamkeit nachweisen (11).

## Ausblick

Nachdem Ergebnisse von Studien vorliegen, die zuvor nicht verfügbar waren, erscheint eine Neubewertung der Studienlage und eine Revision der Leitlinien erforderlich. Bis dahin sollten vorzugsweise die zugelassenen Wirkstoffe aus den Gruppen der Antidepressiva und Antiepileptika eingesetzt werden. Die Auswahl des Wirkstoffs sollte sich an den Nebenwirkungen und Kontraindikationen orientieren.

## Fazit für die Praxis

Die Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie ist häufig unbefriedigend, da die Wirksamkeit der zugelassenen Medikamente lediglich gering bis moderat ist und Nebenwirkungen nicht selten zum Abbruch der Behandlung führen. Die Bewertung einzelner Wirkstoffe erfolgt in unterschiedlichen Metaanalysen sehr different. Es ist Aufgabe der Fachgesellschaften, diese verwirrenden Widersprüche zu analysieren und dem

Kliniker überarbeitete Leitlinien zur Verfügung zu stellen. Für Pregabalin liegen zahlreiche bisher nicht von Metaanalysen berücksichtigte Daten vor, die zu einer Herabstufung der Effektstärke führen. Die Metaanalyse von Waldfoegel und Mitarbeitern (1) macht wieder einmal deutlich, dass evidenzbasierte Medizin den Zugang zu den Ergebnissen aller, auch bisher nicht veröffentlichter Studien erfordert.

### Literatur

- 1 Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM et al.: Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017; 88: 1958-1967.
- 2 Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al.: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817-824.
- 3 Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL: Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120: 1-34.
- 4 Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM et al.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- 5 Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS: The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581.
- 6 Nationale Versorgungsleitlinie: Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001e\\_l\\_S3\\_Diabetes\\_Neuropathie\\_2016-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001e_l_S3_Diabetes_Neuropathie_2016-07.pdf) (letzter Zugriff: 7. Februar 2018). Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl - 001e, 1. Auflage, 2011.
- 7 Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL et al.: Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154.
- 8 Bril V, England J, Franklin GM et al.: Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R* 2011; 3: 345-352, 352 e341-321
- 9 Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP et al.: Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 639-649.
- 10 Wiffen PJ, Derry S, Bell RF et al.: Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; Issue 6: CD007938.
- 11 Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M et al.: Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 8: CD011091.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

PD Dr. med. Michael von Brevern, Berlin  
von.brevern@mail.de

# Zöliakie

## Celiac disease

### Zusammenfassung

Die Zöliakie ist eine häufige, durch Gluten induzierte immunologische Erkrankung des Dünndarms mit genetischer Disposition, die ein breites Spektrum an Art und Ausprägung von Symptomen einer Malabsorption zeigt. Bei einer Vielzahl z. T. isoliert auftretender extraintestinaler Befunde ist differenzialdiagnostisch an eine Zöliakie zu denken. Antikörpernachweis, Histologie und Therapieansprechen sichern die Diagnose. Einzige Therapie ist die konsequente, lebenslang glutenfreie Ernährung. Verschiedene andere Therapieansätze wurden in den letzten Jahren ohne entscheidende Fortschritte versucht.

Rosien, U.

### Abstract

The celiac disease is a frequent, immunologic, gluten induced condition of the small intestine with genetic background which shows a wide spectrum of clinical manifestations of malabsorption. In many (monosymptomatic) extraintestinales symptoms celiac disease should be part of the differential diagnosis. Detection of specific antibodies, histology and response to treatment verify the diagnosis. The only therapy is consistent, lifelong gluten-free diet. Different other therapy attempts were made during the last years without substantial progress.

### Einleitung

Die Zöliakie ist definiert aus einer Kombination von Malabsorption und charakteristischen histologischen Befunden, die sich unter einer glutenfreien Ernährung sowohl klinisch als auch histologisch bessern (1). Dabei sind die histologischen Befunde nicht spezifisch für die Erkrankung; so findet sich eine Zottenatrophie auch bei anderen Erkrankungen wie tropischer Sprue oder Parasitenbefall des Dünndarms. In den letzten Jahren hat die sogenannte „nicht-zöliakie-glutensensitive Enteropathie“ in der Laienpresse große Beachtung gefunden. Diese wird in einem zweiten Beitrag in dieser AVP-Ausgabe (S. 78 ff.) behandelt.

### Epidemiologie

Die Zöliakie ist eine häufige immunologische Erkrankung. Die Prävalenz liegt in Deutschland bei 1 : 250 und zeigt weltweit große regionale Unterschiede von 1 : 1000 bis 1 : 200 (2). Die Erstmanifestation ist in jedem Alter möglich, findet sich jedoch gehäuft im frühen Kindesalter und in der 4. bis 5. Lebensdekade. Es besteht eine genetische Disposition mit familiärer Häufung. HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 sind bei nahezu allen Betroffenen nachweisbar. Die Zöliakie ist assoziiert mit einer Reihe autoimmunologischer Erkrankungen (siehe Tabelle 1) und findet sich gehäuft bei Patienten mit Down-, Turner- und Williams-Syndrom.

### Ätiologie und Pathogenese

Gluten, ein Protein aus Weizen, Roggen und Gerste, und Gliadin, ein alkoholischer Glutenextrakt, induzieren zirkulierende Antikörper gegen Gluten und seine Komponenten im Serum (1;3;4). Konsekutiv kommt es zu einer Vermehrung von sensibilisierten T-Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria des Dünndarms (auch intraepithelial). Die Gewebstransglutaminase, ein Bestandteil der Endomysiumstruktur, ist das Zielantigen

**Tabelle 1: Autoimmunologischen Erkrankungen, die mit der Zöliakie assoziiert sind**

Dermatitis herpetiformis
Diabetes mellitus Typ 1
Hyper- und Hypothyreose
chronisch entzündliche Darmerkrankungen
mikroskopische Kolitis
rheumatoide Arthritis

der durch die Aufnahme von Gliadin in die Mukosa induzierten autoimmunologischen Reaktion. Die immunologische Reaktion induziert eine Abflachung der mukosalen Oberfläche des Dünndarms mit verplumpten oder gar fehlenden Zotten bei gleichzeitiger Hyperplasie der Krypten. Hieraus ergibt sich eine Malabsorption durch eine verminderte Darmoberfläche, die verstärkt wird durch eine Maldigestion aufgrund der verminderten epithelialen Enzymaktivität und der gestörten Regulation der Galle- und Pankreassekretion. Fast immer besteht eine Laktoseintoleranz und häufig eine exokrine Pankreasinsuffizienz, die bei einem Teil der Patienten auch nach Restitution der intestinalen Zotten persistiert.

### Klinische Manifestation

Vor dem Hintergrund der Variabilität des klinischen Bildes und des Erkrankungsverlaufes hat sich für die Zöliakie eine Differenzierung in unterschiedliche Manifestationsformen etabliert (3):

- Bei der *potenziellen Zöliakie* ist der Antikörpernachweis positiv. Histologische Veränderungen und Symptome fehlen jedoch. Diese Konstellation ist fast zehnmal so häufig wie die weiteren und findet sich bei mehr als einem Prozent der Bevölkerung. Eine Progression ist möglich, insgesamt aber selten.
- Bei der *subklinischen Zöliakie* sind Antikörper und Histologie positiv. Die Betroffenen sind im Alltag jedoch weitgehend asymptomatisch.
- Als *symptomatische Zöliakie* bezeichnet man eine zwischen subklinischer und klassischer Zöliakie ausgeprägte Manifestation mit wenigen bzw. nicht dominanten Symptomen.
- Die *klassische Zöliakie* ist geprägt vom Nachweis der Antikörper und positiver Histologie in Kombination mit klinischen Zeichen wie Diarrhoe, Flatulenz, Gewichtsverlust und/oder anderen, vor allem auch extraintestinalen Symptomen einer Malassimilation (siehe Tabelle 2).
- Die *refraktäre Zöliakie* ist charakterisiert durch Antikörpernachweis und positive Histologie mit Erkrankungsrezidiv bzw. primärem Versagen einer korrekt durchgeführten glutenfreien Ernährung. Unterschieden wird zwischen einem Typ I mit polyklonaler T-Zell-Infiltration der Mukosa und einem Typ II mit monoklonaler Infiltration. Die refraktäre Zöliakie betrifft typischerweise erwachsene Patienten.

**Tabelle 2: Symptome einer Zöliakie außerhalb des Gastrointestinaltraktes**

Anämie durch Mangel an Eisen, Folsäure, Vitamin B6 oder Vitamin B12
Blutungsneigung durch Vitamin-K-Mangel
Osteoporose bzw. sekundärer Hyperparathyreoidismus aufgrund von Mangel an Vitamin D und Kalzium
Neuropathie durch Mangel an Vitamin B1 oder Vitamin B12
Hyperkeratosen und Dermatitis durch Vitamin K und Vitamin-B-Mangel
Muskelatrophie bzw. Muskelschwäche
Transaminasenerhöhungen
Erhöhung der Pankreasenzyme/Pankreatitis
Schilddrüsenfunktionsstörung
sekundäre Amenorrhoe und eingeschränkte Fertilität
periphere Ödeme infolge der Malnutrition

## Diagnostik

Für die sichere Diagnose einer Zöliakie müssen drei Kriterien erfüllt sein:

1. Nachweis von IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase oder gegen Endomysium unter ausreichender Glutenzufuhr (3 g täglich über mindestens zwei, möglichst acht Wochen). Bei erniedrigtem Gesamt-IgA zusätzliche Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen Gewebstransglutaminase oder Antikörpern gegen deamidierte Gliadinpeptide (dGP).
2. Positive Histologie mit Veränderungen Typ 2 und Typ 3 nach der modifizierten MARSH-Klassifikation (siehe Tabelle 3) (5) unter ausreichender Glutenzufuhr.
3. Abfall der Antikörpertiter unter glutenfreier Ernährung bis unter die Nachweisgrenze.

**Tabelle 3: MARSH-Klassifikation der Dünndarmhistologie (modifiziert nach Oberhuber (5); es sind sowohl Proben aus dem Bulbus duodeni als auch aus dem postbulbären Duodenum zu untersuchen)**

Typ 0: Krypten und Zotten normal, intraepitheliale Lymphozyten (IEL) < 25/100 Enterozyten.
Typ 1: Krypten und Zotten normal, nur Lymphozyteninvasion (IEL > 25/100).
Typ 2: IEL > 25/100, zusätzliche Kryptenhyperplasie.
Typ 3 IEL > 25/100, Kryptenhyperplasie und zusätzliche Zottenatrophie: 3a: partiell, 3b: subtotal, 3c: total.

Die europäische Fachgesellschaft für Pädiatrie erachtet in ausgewählten Situationen bei Kinder und Jugendlichen eine histologische Sicherung für verzichtbar (6). Voraussetzung ist eine qualitativ hochwertige Durchführung der serologischen Diagnostik und Bewertung in den Händen eines erfahrenen Kindergastroenterologen und in Absprache mit den Eltern. Die Umsetzbarkeit dieses Vorgehens im Alltag bzw. das Ausmaß der möglichen Einsparungen an endoskopischen Untersuchungen wurde in verschiedenen Studien kritisch diskutiert (7;8).

Angesichts der Verbreitung der genetischen Disposition in der Allgemeinbevölkerung sollte bei unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, Appetitlosigkeit aber auch bei Verhaltensauffälligkeiten oder Depression im Erwachsenenalter auch an eine Zöliakie gedacht werden (9). Dies gilt insbesondere auch im Zusammenhang mit der Aufarbeitung autoimmunologischer Erkrankungen (Tabelle 1) und extraintestinaler Symptome/Mangelzustände (Tabelle 2). Die Zöliakie kann sich ausschließlich mit extraintestinalen Symptomen manifestieren; es ist daher wichtig, bei Patienten mit einem isolierten, in der Tabelle 2 aufgeführten Symptom/Befund differenzialdiagnostisch an eine Zöliakie zu denken.

Die Bestimmung von HLA-DQ2 und HLA-DQ8 ist in den wenigen Fällen mit unklaren Befunden hilfreich. Ein negativer Befund schließt eine Zöliakie mit hoher Sicherheit aus (10).

## Therapie

Eine lebenslang glutenfreie Ernährung ist die bislang einzige effektive Therapie der Zöliakie. Dauerhaft muss auf Produkte wie Weizen, Roggen und Gerste verzichtet werden. Hafer ist initial verboten, wird aber von vielen Patienten später in geringen Mengen toleriert. Generell erlaubt sind Produkte mit Stärke aus Reis, Mais, Kartoffeln, Sojabohnen und Tapioka. Aufgrund der fehlenden Bürstensaumenzyme sind die Patienten initial intolerant für Milch und Milchprodukte. Eine Substitution von Pankreasenzymen ist in der Anfangsphase sinnvoll und muss bei einzelnen Patienten mit persistierender Pankreasinsuffizienz dauerhaft durchgeführt werden. In Ausnahmefällen ist initial eine parenterale Substitution von Vitaminen und Spurenelementen gegebenenfalls auch eine parenterale Ernährung notwendig.

Die Patienten müssen lernen, die Angaben zur Zusammensetzung von Nahrungsprodukten gründlich zu studieren. Tabelle 4 gibt einen Anhalt, in welchen Nahrungsmitteln des Alltags Gluten enthalten sein kann. Diätfehler sind meist unbeabsichtigt und häufig. Es ist heute einfacher, in einem Restaurant oder Kantine vegan zu essen, als ein gesichert glutenfreies Gericht zu bekommen (die Küche muss auch bei Zutaten und Würzen/Soßen auf Glutenfreiheit achten). Abgesehen von speziell für Zöliakie-Patienten angebotenen Zubereitungen, enthalten Fertiggerichte fast immer Gluten.

Die Therapie wird überwacht durch die Anamnese bezüglich Symptomen und Therapietreue, körperlichen Befunden (u. a. Gewichtszunahme) sowie die Bestimmung der oben genannten Antikörper. Diese Parameter werden anfänglich vierteljährlich, später jährlich kontrolliert. Die Antikörpertiter sollten unter die Nachweisgrenze fallen.

Erneute Biopsien aus dem Dünndarm sind notwendig, wenn es trotz korrekt eingehaltener Diät zu keiner ausreichenden Besserung kommt.

Bei Diarrhoe über mehr als vier Wochen und Gewichtsabnahme, gegebenenfalls kombiniert mit Temperaturerhöhungen und einer B-Symptomatik mit Leistungsminderung, Müdigkeit und Nachtschweiß trotz strikt eingehaltener Diät muss an komplizierte Formen bzw. Komplikationen einer Zöliakie gedacht werden: refraktäre Zöliakie, Enteropathie-assoziiertes T-Zellen-Lymphom, ulzerative Jejunitis und Adenokarzinom des Dünndarms (3;11). Das Risiko ist bei langjährigem Verlauf insbesondere bei unzureichender diätetischer Compliance erhöht (insgesamt aber trotzdem gering).

**Tabelle 4: Beispiel für Nahrungsmittel, die Gluten enthalten können**

Bouillon
Eiscreme
Fertigsoßen/-suppen
Fleisch-/Gemüsekonserven
Fleischsoßen
Fruchtjoghurt
Imbissprodukte („Hamburger“ u. a.)
Instantkaffee/-tee
Ketchup
Kondensmilch
Pralinen
Salatdressings
Schokoladen-/Kakaogetränke
Senf
Streichkäse
Tomatensoße/-mark
Wurstwaren

Formal wird für die *refraktäre Zöliakie* neben der (immun-)histologischen Differenzierung in Typ I und II als ein Kriterium eine frustrane Diät über zwölf Monate gefordert. Gerade bei Symptomen wie im vorherigen Absatz benannt, wird man aber bereits nach wenigen Wochen konsequenter Diät die Verdachtsdiagnose stellen und prüfen. Der Typ I der refraktären Zöliakie spricht häufig auf eine Behandlung mit Budenosid oder eine systemische Immunsuppression an; der Typ II kann übergehen in ein T-Zell-Lymphom, in eine ulzerative Jejunitis oder eine kollagene Zöliakie. Budenosid ist hier deutlich weniger wirksam; die Behandlung erfordert oft den Einsatz von Zytostatika. Während der Typ I eine gute Prognose hat, liegt beim Typ II die Fünf-Jahres-Überlebensrate unter 60 %.

Vor dem Hintergrund der schwierig konsequent durchhaltbaren und einschränkenden glutenfreien Ernährung gab/gibt es *verschiedene pharmakologische Behandlungsansätze, die bislang klinisch nicht relevant sind*:

- Polymere, die Gluten/Gliadin binden, sind ein attraktiver Ansatz, in ihrer Wirkung aber bislang nicht ausreichend spezifisch und nur in Zellkultur und Tierversuch belegt (12).
- Der Abbau von Gluten im Darmlumen durch zugeführte Enzyme ist bislang nicht effizient genug, um eine Mukosaexposition mit dem Allergen konsequent zu verhindern. Eine Phase-2-Studie fand keine Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo (13).
- Für eine Vakzinierung im Sinne einer Desensibilisierung (wie z. B. bei Gräser-/Pollen-getriggertem Asthma) gibt es erste Toxizitätsdaten aber noch keine Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten (14).

- Die Blockade eines für die bei Zöliakie gesteigerten Darmpermeabilität wesentlichen Rezeptors bessert nach bisheriger Datenlage bei einem Teil der Studienprobanden die Symptome, aber nicht Permeabilität oder Antikörpertiter (15).
- Hemmung von HLA-DQ2 oder Transglutaminase sind in frühen (prä-)klinischen Studienphasen an fehlender Spezifität/Nebenwirkungen gescheitert.
- Antikörpertherapien wie z. B. T-Zell-Inhibierung durch z. B. Integrinantikörper. Diese Ansätze, die auf eine Suppression der immunologischen Antwort wie bei rheumatoider Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen abzielen, müssen vor dem Hintergrund potenzieller Nebenwirkungen einer lebenslangen Therapie sehr kritisch bewertet werden, da ja mit der glutenfreien Diät eine wirksame, nebenwirkungsfreie Behandlung etabliert ist. Es gibt keine Daten zur Wirksamkeit bei Zöliakiepatienten.

### Fazit für die Praxis

An die glutenindizierte Zöliakie sollte auch bei monosymptomatischen Manifestationen einer intestinalen Malabsorption gedacht werden. Auf eine histologische Sicherung als Teil des diagnostischen Standards sollte

nur bei Kindern in definierten Ausnahmefällen verzichtet werden. Therapieoptionen außerhalb der einschränkenden glutenfreien Ernährung konnten bislang nicht etabliert werden.

### Literatur

- 1 Ciarán P, Kelly CP, Bai JC, et al.: Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1175-1186.
- 2 Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH et al.: The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 553-560.
- 3 Felber J, Aust D, Baas S, et al.: Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 711-743.
- 4 Stein J, Schulzke JD, Schuppan D: Medikamentöse Therapie der Zöliakie – „from bench to bedside“. *Z Gastroenterol* 2018; 56: 151-164.
- 5 Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H: The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
- 6 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
- 7 Araya M, Diaz J, Oyarzun A et al.: Avoiding small intestinal biopsies for diagnosis of celiac disease in children: A reliable strategy for all patients? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017: Epub ahead of print.
- 8 Smarrazzo A, Misak Z, Costa S et al.: Diagnosis of celiac disease and applicability of ESPGHAN guidelines in Mediterranean countries: a real life prospective study. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 17.
- 9 Aikoye SA, Osuagwu FC, Khalid Z et al.: Exacerbation of depression symptoms in the presence of dermatitis herpetiformis rash, celiac disease, and low cholesterol. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017; 19: 17102134.
- 10 Sarna VK, Lundin KEA, Morkrid L et al.: HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test accurately identifies patients with and without celiac disease in absence of gluten consumption. *Gastroenterology* 2017: Epub ahead of print.
- 11 Parihar V, Crotty P, McNamara D: A tale of two lymphomas. *Case Rep Gastroenterol* 2017; 11: 593-598.
- 12 Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ et al.: The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology* 2012; 142: 316-325.e1-12.
- 13 Murray JA, Kelly CP, Green PHR et al.: No difference between latiglutenase and placebo in reducing villous atrophy or improving symptoms in patients with symptomatic celiac disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 787-798.e2.
- 14 Goel G, King T, Daveson AJ et al.: Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 479-493.
- 15 Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ et al.: A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1554-1562.

### Interessenkonflikte

U. Rosien erhielt Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge von Falk Foundation und Olympus.

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

Dieser Artikel basiert auf einem Buchbeitrag in „Facharztwissen Gastroenterologie“, erschienen im Elsevier-Verlag 2017.

# Die „Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität“ (NCGS)

## Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)

### Zusammenfassung

Bestimmte Nahrungsbestandteile stehen als mögliche Auslöser für chronische, reizdarmtypische Bauchbeschwerden zunehmend im Fokus. In diesem Zusammenhang vermuten viele Patienten eine Unverträglichkeit von Gluten. Dabei könnte es sich nach sicherem Ausschluss einer Zöliakie um eine sogenannte „Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität“ (NCGS, alternativ auch NCWS für „Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität“) handeln. Diese Diagnose lässt sich durch eine jeweils placebokontrollierte Elimination und Reexposition sichern, bestätigt sich aber am Ende nur bei einer kleinen Untergruppe der Patienten mit vermuteter Glutenunverträglichkeit. Die Pathophysiologie dieser Störung ist nicht eindeutig geklärt, aber vermutlich sind neben Gluten auch andere Getreidebestandteile wie ATI (Amylase-Trypsin-Inhibitoren) und FODMAP (fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole) für die Symptome verantwortlich. Eine glutenfreie Diät kann bei gesicherter Diagnose auch langfristig Beschwerden lindern. Aufgrund des Risikos gesundheitlicher Schäden durch eine langfristige Gluteneliminationsdiät könnte aber wahrscheinlich eine graduierte Reexposition mit Ermittlung individueller Toleranzgrenzen eine gute Alternative für viele Patienten sein.

Andresen, V.

Menge, D.

Layer, P.

### Abstract

Certain nutritional compounds have emerged as a possible cause of chronic, abdominal IBS (irritable bowel syndrome)-like symptoms. Many patients suspect an intolerance of gluten. After thorough exclusion of celiac disease, these patients could suffer from the so-called 'Non-Celiac Gluten Sensitivity' (NCGS, alternatively also called NCWS for 'Non-Celiac Wheat Sensitivity'). This diagnosis may be established by a placebocontrolled elimination diet followed by a placebo controlled rechallenge, but in the end, the diagnosis is only proven in a small subset of patients with suspected gluten intolerance. The pathophysiology of this disorder is not clearly understood, but most likely, not only gluten, but also additional grain compounds such as ATI (amylase-trypsin inhibitors) and FODMAP („fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols) may induce symptoms. In proven diagnosis, a gluten-free diet may lead to symptom improvement even long term. However, due to an increased health risk caused by long term gluten elimination, a gradual rechallenge with the assessment of individual tolerance thresholds might possibly be a good alternative for many patients.

### Einleitung

In den letzten Jahren haben Nahrungsmittelunverträglichkeiten und -allergien eine zunehmende Aufmerksamkeit sowohl in Fachkreisen als auch in der allgemeinen Bevölkerung und in den Medien erfahren. Zunehmend werden dabei verschiedene Lebensmittel bzw. deren Bestandteile als Auslöser von abdominellen Beschwerden verdächtigt, insbesondere dann, wenn ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und Symptomen besteht. In einem besonderen Fokus stehen in diesem Zusammenhang Unverträglichkeiten von Getreideprodukten und insbesondere von Klebereiweiß Gluten, das in einer Vielzahl von Getreidesorten (z. B. Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Einkorn, Emmer, Kamut) enthalten ist.

Neben klassischen IgE-vermittelten Getreideallergien (z. B. Weizenallergie) und der spezifischen, immunologisch vermittelten Zöliakie, bei der sich eine Immunreaktion gegen Nahrungsgluten fehlergerichtet gegen gewebeeigene Mukosakomponenten richtet

(vergleiche Artikel „Zöliakie“ in dieser AVP-Ausgabe (S. 72 ff.)), wird seit einiger Zeit als neue Krankheitsentität die sogenannte „Nicht-Zöliakie Glutensensitivität“ (NCGS), alternativ auch „Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität“ (NCWS) genannt. Auslöser dafür waren die sich mehrenden Berichte und Studiendaten vor allem beim Reizdarmsyndrom (1), dass Patienten mit chronischen Bauchbeschwerden trotz des sicheren Ausschlusses einer Zöliakie vom Einhalten einer glutenfreien Diät eine deutliche Linderung ihrer Beschwerden erfahren. Ob aber wirklich immer eine spezifische Reaktion auf Gluten vorliegt, ob eher andere Getreideproteine wie z. B. die Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) für die Beschwerden verantwortlich sein könnten oder ob einfach unspezifische Reaktionen auf die ebenfalls im Getreide enthaltenen FODMAP (fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide Monosaccharide und [And] Polyole) vorliegen, wird noch diskutiert und kann wegen des Fehlens von Biomarkern oder eindeutigen diagnostischen Nachweisen derzeit nicht sicher geklärt werden (2).

### Definition und Prävalenz

Eine allgemeingültige Definition der NCGS existiert bisher nicht. Das wird allein schon dadurch deutlich, dass vielfach auch alternativ der Begriff NCWS (für „Weizensensitivität“) gebraucht wird. Als charakteristisch für die NCGS gelten unspezifische gastrointestinale, aber auch extraintestinale Symptome, die in Zusammenhang mit der Aufnahme glutenhaltiger Nahrung auftreten. Voraussetzung für die Diagnose NCGS sind eine erhebliche Besserung der Beschwerden unter einer glutenfreien Ernährung einerseits sowie ein eindeutiger Ausschluss einer Zöliakie (3;4). Auch sollte keine IgE-vermittelte Weizen/Getreideallergie bestehen.

Aufgrund der fehlenden Eindeutigkeit der Diagnose variieren die Prävalenzahlen mit Angaben zwischen 0,5 und 13 % erheblich (5). Insbesondere die Rate einer selbsteingeschätzten „Glutenunverträglichkeit“ liegt dabei in eher höheren Bereichen, während die Häufigkeit bei gezieltem Nachweis durch placeboverblindete Glutenbelastung deutlich abnimmt (6).

### Pathophysiologie

Die Pathophysiologie ist bisher nicht hinreichend geklärt, Untersuchungen legen aber nahe, dass nicht nur Gluten, sondern vielmehr die vor allem in modernen Weizensorten hochkonzentrierten Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) eine Schlüsselrolle in der Pathogenese spielen könnten. Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass ATI intestinale inflammatorische Prozesse induzieren und somit die Integrität der Darmbarriere stören (7). Auch einige Human-Studien legen Barrierestörungen als eine wichtige pathophysiologische Komponente nahe. So konnte in einer Untersuchung mittels konfokaler Laserendomikroskopie gezeigt werden, dass bei Reizdarmpatienten mit anamnestischer Getreideunverträglichkeit die Applikation von Weizenextrakten auf die duodenale Schleimhaut zu einer Zunahme der Epithelspalten, der intervillösen Abstände und der intraepithelialen Lymphozyten führte. Bei diesen Patienten führte das Einhalten einer Eliminationsdiät zu einer erheblichen Linderung der Beschwerden (8). Eine weitere Arbeit konnte zeigen, dass sich bei NCGS-Patienten deutliche Zeichen einer systemischen antibakteriellen Immun-

aktivierung sowie von intestinalen epithelialen Zellschädigungen finden, die ebenfalls unter gezielter Eliminationsdiät abnehmen (9).

Andere Beobachtungen legen möglicherweise in Untergruppen autoimmunologische Phänomene nahe. So zeigte eine Studie, dass NCGS-Patienten im Vergleich zu Reizdarmpatienten vermehrt antinukleäre Antikörper (ANA), einen DQ2/DQ8-Haplotyp sowie Autoimmunerkrankungen (z. B. Hashimoto Thyreoiditis) aufweisen (10).

Möglich ist allerdings auch, dass zumindest bei einem Teil der Patienten die ebenfalls in glutenhaltigen Getreiden enthaltenden FODMAP für die gastrointestinalen Beschwerden verantwortlich sind. In diesem Fall ist von einer eher unspezifischen Reaktion auszugehen. Die nicht resorbierten FODMAP sind im Kolon osmotisch wirksam und werden von der dort ansässigen Mikrobiota fermentiert, wodurch u. a. Gase und freie Fettsäuren entstehen. Dadurch können bei Patienten mit Reizdarmsyndrom typische Beschwerden ausgelöst oder verstärkt werden.

## Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der NCGS ist von unspezifischen gastrointestinalen Symptomen geprägt und ähnelt damit nicht nur der Zöliakie, sondern vor allem auch dem Reizdarmsyndrom. Im Vordergrund stehen dabei Beschwerden wie abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Diarrhoe oder Obstipation, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen. Aber ebenso wie bei der Zöliakie sind auch extraintestinale Beschwerdemanifestationen möglich. Diese können Kopfschmerzen, Muskelbeschwerden, chronische Müdigkeit, Parästhesien oder andere neurologische Symptome umfassen (3-5;11).

## Diagnostik

Ergibt die Anamnese einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Glutenaufnahme und Beschwerden, sind im ersten Schritt andere glutenassoziierte Erkrankungen, wie die Zöliakie und Weizenallergie auszuschließen. Die Diagnostik einer Zöliakie ist ausführlich im korrespondierenden Artikel „Zöliakie“ in der dieser Ausgabe (S. 72 ff.) beschrieben. Der Goldstandard der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien ist ein Nahrungsmittelprovokationstest, bei dem in doppelter Verblindung sowohl Nahrungsmittelextrakte als auch Placebokontrollen oral appliziert werden. Als Screeningmethode können zudem Haut-Pricktests (hohe Untersucherabhängigkeit!) sowie eine serologische IgE-Testung eingesetzt werden, während IgG-Titerbestimmungen nach aktuellem Kenntnisstand keine validen Ergebnisse liefern.

Sind weder eine Zöliakie noch eine Weizenallergie für die Beschwerden verantwortlich zu machen, kann im weiteren Verlauf eine Eliminationsdiät für Gluten oder Weizenprodukte durchgeführt werden. Sind die Beschwerden danach eindeutig und anhaltend rückläufig, deutet dies das Vorliegen einer NCGS an. Untermauert werden kann diese Annahme, wenn unter erneuter Gluten/Weizenexposition die Symptome wiederkehren. Auch hier wäre aber zur tatsächlichen Sicherung der Diagnose eine doppelblinde placebokontrollierte Reexposition zu fordern, denn sowohl für die Eliminationsdiät als auch für die Reexposition sind erhebliche Placebo- bzw. Noceboeffekte gezeigt worden. In einer Studie an 140 selbst eingeschätzten NCGS-Patienten erlebte die Mehrzahl der Patienten sowohl

unter glutenfreier Diät als auch unter Placebo eine Linderung ihrer Symptome. Bei allen gebesserten Patienten erfolgte danach eine doppelblinde placebokontrollierte Reexposition, unter der nur < 30 % über ein Symptomrezidiv berichteten; umgekehrt reagierten aber 15 % der Patienten auch symptomatisch auf die Placeboingestion. Insgesamt konnte also bei lediglich 14 % der gesamten Patientengruppe eine NCGS eindeutig und reproduzierbar gesichert werden (12).

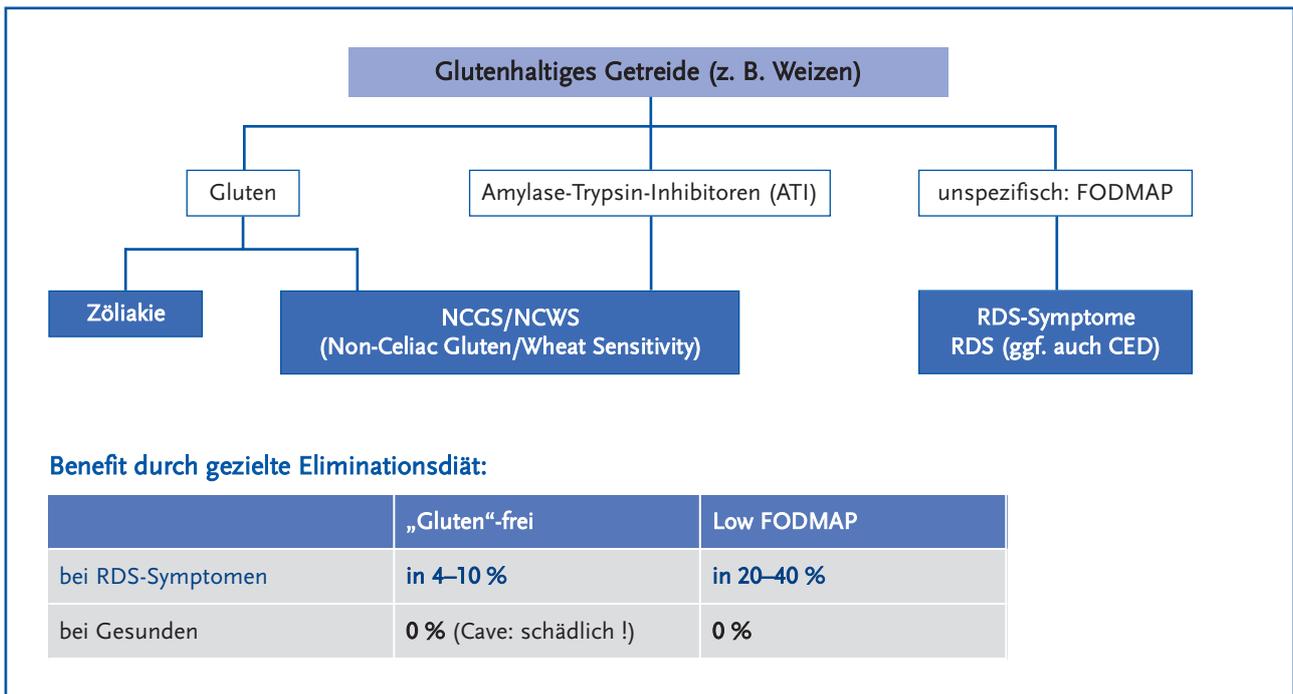
## Therapie

Die Therapie der NCGS stellt zunächst eine glutenfreie Diät dar. Anders als bei der Zöliakie ist hier aber nach jetziger Datenlage keine lebenslange, strikte Diät zu fordern, da die Diät bei der NCGS eine rein symptomatische Behandlung ist und keine schädlichen Effekte durch Gluten zu erwarten sind. Für eine Reihe von Patienten kann auch nach Lockerung oder Beenden der Diät eine Symptombesserung persistieren. So zeigte eine Langzeitnachbeobachtung von 200 NCGS-Patienten (medianer Follow-up: 99 Monate) zwar einerseits bei 98 % der Patienten mit durchgehaltener glutenfreier Diät immer noch eine relevante Beschwerdelinderung, aber andererseits blieben immerhin auch 58 % der Diätabbrecher dauerhaft beschwerdegebessert (13).

Auf der anderen Seite mehrten sich die epidemiologischen Daten, dass eine langfristige glutenfreie Diät auch schädigende Folgen für die Gesundheit haben kann. So zeigte die Evaluation aus zwei große Kohortenstudien (64.714 Frauen aus der „Nurses' Health Study“ und 45.303 Männer aus der „Health Professionals Follow-up Study“) mit einem Follow-up von 26 Jahren, dass eine glutenfreie Diät das Risiko für koronare Herzerkrankungen langfristig hochsignifikant steigert (um > 18 %; Hazard Ratio [HR] 0,85; Konfidenzintervall [CI] 0,77–0,93;  $p = 0,002$ ) (14). Auch bestehen bei unausgewogener Ernährung im Rahmen einer glutenfreien Diät mittelfristig Risiken für Mangel- und Fehlernährungen (15).

Vor diesem Hintergrund wäre für NCGS-Patienten zu empfehlen, nach einer Karenzphase mit glutenfreier Diät eine graduelle Reexposition von Glutenprodukten auszuprobieren und ggf. eine individuelle Toleranzgrenze zu ermitteln. Auf diese Weise können möglicherweise langfristige Schäden durch eine strikte Eliminationsdiät vermieden werden. Alternativ kann bei Verdacht auf unspezifische Reaktionen auch eine Low-FODMAP-Diät versucht werden. Auch hier gilt, dass eine strenge Diät nur für einige Wochen empfohlen wird, an die sich eine graduelle Wiedereinführung von FODMAP mit zunehmender Normalisierung der Ernährungsgewohnheiten unter Berücksichtigung der individuellen Toleranzen anschließen sollte. Eine Übersicht für die unterschiedlichen Arten der Reaktionen auf glutenhaltige Getreide und entsprechenden Diätmöglichkeiten liefert Abbildung 1.

Wichtig wäre vor diesem Hintergrund und insbesondere in Anbetracht der weit verbreiteten, als Werbung anmutenden Nahrungsmittelkennzeichnung „glutenfrei“ zu bedenken, dass Gesunde nicht von einer glutenfreien Diät profitieren, sondern im Gegenteil eher mögliche schädliche Auswirkungen befürchten müssen.



**Abbildung 1: Reaktionen auf glutenhaltige Nahrung**  
 (RDS: Reizdarmsyndrom; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

### Fazit für die Praxis

Nur bei einem geringen Anteil von Patienten, die bei sich aufgrund von Bauchbeschwerden eine Glutenunverträglichkeit vermuten, bestätigt sich durch placebo-kontrollierte Elimination und Reexposition das Vorliegen einer NCGS. Die Ursachen dieser Störung sind nicht eindeutig geklärt, aber vermutlich sind neben Gluten auch andere Getreidebestandteile wie ATI und FODMAP

für die Symptome verantwortlich. Eine glutenfreie Diät kann bei gesicherter Diagnose auch langfristig Beschwerden lindern. Aufgrund des Risikos gesundheitlicher Schäden durch eine langfristige Eliminationsdiät könnte aber eine graduierte Reexposition mit Ermittlung individueller Toleranzgrenzen eine gute Alternative für viele Patienten sein.

#### Literatur

- 1 Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al.: Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-514; quiz 515.
- 2 De Giorgio R, Volta U, Gibson PR: Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut* 2016; 65: 169-178.
- 3 Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D: Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148: 1195-1204.
- 4 Biesiekierski JR, Iven J: Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 160-165.
- 5 Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernandez-Banares F: Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 807-820.

(Zitate 6–15 siehe folgende Seite.)

#### Interessenkonflikte

V. Andresen erhielt persönliche Honorare für Beratertätigkeiten und Honorare für Referententätigkeiten von Allergan, Kyowa Kirin, Shionigi, Nordmark und Boehringer Ingelheim.

Ein Interessenkonflikt wird von D. Menge verneint.

P. Layer erhielt persönliche Honorare für Beratertätigkeiten von Allergan und Janssen-Cilag, für eine Referententätigkeit von Falk und für eine Stellungnahme von Steigerwald.

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

Daniela Menge, Hamburg  
 d.menge@ik-h.de

Prof. Dr. med. Peter Layer, Hamburg  
 med@ik-h.de

- 6 Molina-Infante J, Carroccio A: Suspected nonceliac gluten sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 339-348.
- 7 Zevallos VF, Raker V, Tenzer S et al.: Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology* 2017; 152: 1100-1113.e12.
- 8 Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M et al.: Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1012-1020.e4.
- 9 Uhde M, Ajamian M, Caio G et al.: Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016; 65: 1930-1937.
- 10 Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F et al.: High proportions of people with nonceliac wheat sensitivity have autoimmune disease or antinuclear antibodies. *Gastroenterology* 2015; 149: 596-603.
- 11 Vazquez-Roque M, Oxentenko AS: Nonceliac gluten sensitivity. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1272-1277.
- 12 Elli L, Tomba C, Branchi F et al.: Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016; 8: 84.
- 13 Carroccio A, D'Alcamo A, Iacono G et al.: Persistence of nonceliac wheat sensitivity, based on long-term follow-up. *Gastroenterology* 2017; 153: 56-58.e3.
- 14 Lebowhl B, Cao Y, Zong G et al.: Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *Bmj* 2017; 357: j1892.
- 15 Zingone F, Bartalini C, Siniscalchi M et al.: Alterations in diets of patients with nonceliac gluten sensitivity compared with healthy individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 63-68.e2.

# Übersichtsarbeiten

## Die Höhenkrankheit

### Mountain sickness

#### Zusammenfassung

Wir berichten über das heutige Wissen, die Prophylaxe und die Therapie der Höhenkrankheit.

Höffler, D.

#### Abstract

We report on the current knowledge of mountain sickness, the prophylaxis and therapy.

Wir hatten im Jahr 2015 über die Prophylaxe der Höhenkrankheit mit Acetazolamid (Diamox®) berichtet (1). Bei einer NNT von 3–6 hatten wir vorsichtig das leider recht nebenwirkungsträchtige Medikament empfohlen. Nun erscheint in JAMA (2) eine Zusammenfassung über den heutigen Wissensstand, die wir hier zusammen mit anderen neueren Übersichtsarbeiten (3-6) in Anlehnung an unsere frühere Darstellung referieren. Die vorliegende Zusammenstellung wendet sich nicht an den Spezialisten, sondern an den Arzt, dessen Patienten zum Bergsteigen und Skilaufen gehen und nach dieser Erkrankung fragen.

Auf Einzelheiten der Auswirkungen der Hypoxie u. a. gehen wir nicht ein. Das Literaturverzeichnis beinhaltet neuere Arbeiten, die sich zum Teil mit den theoretischen Überlegungen, zum Teil mit der Therapie und Prophylaxe beschäftigen. Sie sind dem näher interessierten Leser empfohlen.

#### Noch einmal die Basisdaten

- Die Höhenkrankheit tritt bei Nicht-Adaptierten ab einer Höhe von 3000 m bei 10–25 %, bei einer Höhe über 4500 m bei 50–80 % auf. Wer ins Flachland reist und wieder aufsteigt, unterliegt dem gleichen Risiko wie alle; d. h. der in Innsbruck wohnende Bergführer ist genauso dem Risiko unterworfen wie sein aus dem norddeutschen Raum mitgehender Gast. Wer einmal betroffen war, braucht durchaus nicht beim nächsten Mal wieder betroffen zu sein.
- Die ersten Anzeichen sind eine allgemeine Schwäche (dem Bergsteiger wird jeder Schritt zur Qual), Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, eventuell Erbrechen. Im schlimmsten Falle entsteht ein lebensbedrohliches Hirn- und Lungenödem (siehe Tabelle 1).
- Guter Trainingszustand nützt nichts, Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer.
- Die beste Therapie ist der Abtransport in tiefere Lagen.
- Die optimale Prophylaxe ist eine Steigerung der Höhe um höchstens 600 m pro Tag. Der Gesundheitsdienst des Auswärtigen Amtes gibt ein Merkblatt heraus (7), in dem noch größere Vorsicht empfohlen wird.

Tabelle 1: Therapie des Lungenödems bei der Höhenkrankheit

Substanz	Dosierung zur Prophylaxe	Dosierung zur Therapie	UAW	Belegt	Kann empfohlen werden
Nifedipin	30 mg alle 12 h	30 mg alle 12 h	Blutdrucksenkung	gut	ja, bei Blutdruckkontrolle
Tadalafil	10 mg alle 12 h	10 mg alle 12 h	Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Erektionen	gut	empfohlen
Sauerstoffgabe sinnvoll!					

Tabelle 2: Prophylaxe der Höhenkrankheit (in Anlehnung an (4))

Substanz	Dosierung zur Prophylaxe	Dosierung zur Therapie	UAW	Belegt	Kann empfohlen werden
Acetazolamid	125–250 mg 2 x täglich	250 mg 2 x täglich	Übelkeit, Erbrechen	gut	bei einer NNT von 7 und oft schlechter Verträglichkeit eingeschränkt
Dexamethason	2 mg alle 6 h oder 12 mg alle 12 h	4 mg alle 12 h	bekannte Kortison-UAW, bei kurzer Behandlung unerheblich	gut	uneingeschränkt
Salmeterol	125 mg alle 12 h (inhaliert)	nicht empfohlen			
ASS	320 mg alle 4 h		bekannt	sehr gut	ja
Ibuprofen 600	600 mg alle 8 h		bekannt	sehr gut	ja, NNT 6
Calciumcarbasalate (Alcacyl®)	528 mg = 1 Tablette alle 8 h		wie bei ASS	sehr gut	ja, in Deutschland wenig gebräuchlich, NNT 6

Anmerkung der Redaktion:

Sämtliche in der Tabelle 2 genannten Arzneimittel sind in der Indikation Höhenkrankheit nicht zugelassen.

Wenn der durchschnittliche Skifahrer oder Bergsteiger sich die empfohlene Zeit nehmen würde, wäre schon der halbe Urlaub verbraucht. Insofern kann es nicht wundern, dass die Autoren der genannten Studien nach einer medikamentösen Therapie suchen, die bei denen greift, die diese Vorsichtsmaßnahmen nicht einhalten können oder wollen. Tabelle 2 gibt Auskunft über die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie und ihrer Beurteilung. Die Höhenkrankheit wird nach dem Lake Louise Score (LLS) wie folgt definiert: Eine Höhenkrankheit besteht, wenn eine Person sich in einer Höhe über 2500 m befindet, Kopfschmerzen hat und folgende Symptome aufweist:

- Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Schlafstörungen
- Erschöpfung, allgemeine Schwäche
- Schwindel, Benommenheit.

Die Wirksamkeit von ASS, Ibuprofen und Dexamethason (siehe Tabelle 2) wird u. a. dadurch erklärt, dass es unter der Hypoxie zu entzündlichen Prozessen kommt, die durch

die genannten Substanzen unterdrückt werden (6). Bemerkenswert ist aber, dass nicht alle Erkrankungen mit Kopfschmerzen einhergehen, sondern das von vornherein die anderen Symptome des LLS im Vordergrund stehen können, besonders die allgemeine Schwäche. Wie weit diese anderen Symptome, die der LLS aufzählt, durch die Medikamente (vgl. Tabelle 2) beeinflusst werden, ist der Literatur schwer zu entnehmen. Betrachtet man sich die Tabelle 2, so drängt sich der Gedanke auf, dass das allen Ärzten bekannte und bewährte ASS anderen Lösung vorzuziehen ist.

### Fazit für die Praxis

Die beste Prophylaxe der Höhenkrankheit ist die Adaptation. Wird diese nicht eingehalten, kommt eine medikamentöse Prophylaxe infrage. Hierbei drängt sich das altbekannte ASS auf, da es wohl kaum ein Medikament gibt, über das der Arzt und häufig auch der Laie so gut Bescheid weiß wie über dieses. Das Lungenödem infolge der Höhenkrankheit ist eine lebensbedrohliche Situation,

die energische Maßnahmen, Sauerstoffgabe und raschen Abtransport in tiefere Lagen erfordert. Wie weit die in Tabelle 2 genannten Medikamente neben dem Kopfschmerz auch die übrigen Symptome der Höhenkrankheit, zusammengefasst im Lake Louise Score (LLS), beeinflussen, ist der Literatur nicht eindeutig zu entnehmen.

### Literatur

- Höffler D: Prophylaxe der Höhenkrankheit mit Acetazolamid (Diamox®). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2015; 42: 192-193.
- Meier D, Collet TH, Locatelli I et al.: Does This Patient Have Acute Mountain Sickness?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2017; 318: 1810-1819.
- Bartsch P, Swenson ER: Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med* 2013; 369: 1666-1667.
- Luks AM, Swenson ER, Bartsch P: Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160096.
- Pandit A, Karmacharya P, Pathak R et al.: Efficacy of NSAIDs for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2014; 4: 24927.
- Xiong J, Lu H, Wang R, Jia Z: Efficacy of ibuprofen on prevention of high altitude headache: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0179788.
- Gesundheitsdienst Auswärtiges Amt: Merkblatt für Beschäftigte und Reisende Höhenkrankheit: <https://www.auswaertiges-amt.de/blob/200212/e5f8e46e17d1caf3db842ace5801d7ab/hoehenkrankheitmerkblatt-data.pdf> (letzter Zugriff: 8. März 2018). Stand: Juli 2016.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

# Karies durch Medikamente?

## Drug-induced caries?

### Zusammenfassung

Die WHO-Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Medikamenten wurde in Bezug auf Karies als Nebenwirkung untersucht. Verdächtige Medikamente werden aufgelistet, plausible pathogene Mechanismen genannt.

Zieschang, M.

### Abstract

The WHO database for adverse drug reactions was searched for drug-induced dental caries. Suspected medicaments were identified and possible pathogenic mechanisms were specified.

Eine französische Arbeitsgruppe ging dieser Frage nach (1): Sie analysierten 5229 Berichte über Karies als unerwünschte Arzneimittelwirkung für 733 Arzneimittel in Vigibase®, der Datenbank der WHO für Nebenwirkungen von Medikamenten. Für 88 Arzneistoffe wurde Karies überzufällig häufig darin genannt.

Karies ist die Zerstörung von Zähnen oder Teilen davon über eine entkalkte Zahnoberfläche. Die Entstehung ist multifaktoriell, scheint aber mit einer Störung des Gleichgewichtszustandes der lokalen Mikroflora und starkem Zuckerkonsum zusammenzuhängen.

Für 65 (73,9 %) dieser Medikamente fand sich in den Zusammenfassungen der Bewertungsberichte der EMA (EPAR), bei Micromedex® DRUGDEX oder den Martindale-Datenbeständen eine Information zu Karies als Nebenwirkung. Vor allen anderen Substanzen wurden Bisphosphonate genannt, gefolgt von anticholinergen Medikamenten, Antidepressiva, Kortikoiden, immunmodulierenden Substanzen, Antipsychotika, Antiepileptika, Opioiden und Beta-2-Rezeptoragonisten. Plausible pathogene Mechanismen waren Veränderungen des Speichelflusses und dessen Zusammensetzung bei 54 (61,4 %) (u. a. Buprenorphin/Naloxon, Paracetamol/Phenylepinephrin, Acetylsalicylsäure/Chlorphenamin/Phenylepinephrin), des Knochenmetabolismus bei 31 (35,2 %) (Bisphosphonate), Hyperglykämie bei 32 (36,4 %) oder Immunsuppression bei 23 (26,1 %) Stoffen. Für neun Medikamente (10,2 %) konnte keine plausible Erklärung gefunden werden.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

## Fazit für die Praxis

Karies ist wahrscheinlich eine nicht häufig gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkung und wird zu selten mit den verabreichten Medikamenten in Verbindung

gebracht. Als Auslöser bekannt sind Bisphosphonate, insbesondere auch wegen der seltenen, aber dann umso schlimmeren Kiefernekrosen.

### Literatur

- 1 de Campaigno EP, Kebir I, Montastruc JL et al.: Drug-induced dental caries: a disproportionality analysis using data from Vigibase. Drug Saf 2017; 40: 1249-1258.

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

# Wie häufig soll die Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz kontrolliert werden?

How often should renal function be monitored in patients with heart failure?

## Zusammenfassung

Wir berichten über einen Artikel (1), der aktuelle Leitlinien zur Kontrolle der Nierenfunktion bei Gabe von Medikamenten zur Therapie der Herzinsuffizienz vergleicht und ihre Evidenz untersucht.

Hallwachs, A.

## Abstract

We report an article (1) that compares current guidelines for monitoring of renal function for several drug therapies for heart failure and investigates their evidence.

Al Naher et al. haben aktuell in einem Reviewartikel im British Journal of Clinical Pharmacology (1) dazu Stellung genommen. Rund 40–60 % aller Patienten mit Herzinsuffizienz haben auch eine Niereninsuffizienz und eine – häufig asymptomatische – Verschlechterung dieser hat eine hohe Morbidität und Mortalität zur Folge.

Ursächlich ist die kardial bedingte renale Minderperfusion in Kombination mit einer häufigen Diuretika- und ACE-Hemmer-/Sartan-Medikation insbesondere bei Therapiebeginn und Dosissteigerungen bzw. Verschlechterung der klinischen Situation. Besonders gefährdet für ein kardiorenales Syndrom sind dabei multimorbide Patienten (z. B. Diabetiker und eine vorbestehende Niereninsuffizienz) mit Mehrfachmedikation.

Neben dem akuten Nierenversagen gibt es auch bei einer allmählichen Verschlechterung der Nierenfunktion (Kreatininanstieg von 25 % bzw. Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 20 % über sechs bis zwölf Monate) einen deutlichen Zusammenhang mit gehäuften Krankenhausaufenthalten und schlechterer Prognose.

Zur praktikablen Nierenfunktionskontrolle steht weiterhin nur das Serumkreatinin mit seinen Nachteilen zur Verfügung. Neben dem fehlenden Anstieg zu Beginn des GFR-Verlustes und den unzuverlässigen Werten bei sehr niedriger GFR besteht noch die schwierige Interpretation bei sehr großer oder geringer Muskelmasse und die fehlende Aussagekraft zur Pathologie bei einem Kreatininanstieg. Die Schätzung der eGFR mit verschiedenen Formeln (MDRD, CKD-epi, Cockcroft und Gault) mit Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Serumkreatinin hat dabei zu einer Verbesserung der Nierenfunktionseinschätzung und Sensibilisierung für die Nierenfunktion geführt.

Obwohl keine Studien zur optimalen Frequenz der Kreatinin- und Elektrolytbestimmung vorliegen, empfehlen verschiedene Guidelines 14-tägige Kontrollen initial, dann monatliche und bei stabilen Patienten mindestens halbjährliche Kontrollen, um durch rechtzeitige Intervention/Dosisanpassungen die Prognose verbessern zu können. Empfohlen werden z. B. möglichst nur langsame Dosissteigerungen, und bei Kaliumwerten  $> 5,5$  mmol/l Aldosteron-Antagonisten zu halbieren und bei  $> 6$  mmol/l abzusetzen. Kontrovers wird auch immer wieder die Höhe der Diuretikadosierung und deren Auswirkungen auf die GFR diskutiert.

Eine wesentlich häufigere Kontrolle aller Patienten ist weder praktikabel noch wirtschaftlich. Daher ist es wichtig, diejenigen zu identifizieren, die ein sehr hohes Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und/oder Entgleisung der Elektrolyte haben. Hierfür sind noch Studien erforderlich, die z. B. Risikofaktoren für eine GFR-Verschlechterung individuell, z. B. rechnergestützt, untersuchen und dann Kontrollintervalle und Dosisanpassungen vorschlagen, um die Nierenfunktion besser zu schützen.

Individualisierte Nierenfunktionskontrollen nach Risikoabschätzung oder auch mit besseren Biomarkern als dem Kreatinin könnten helfen, die Prognose der Herzinsuffizienzpatienten zu verbessern.

#### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

### Fazit für die Praxis

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind teilweise sehr häufige Kontrollen von Kreatinin und Elektrolyten notwendig. Dies sind nach unserer Ansicht Patienten mit raschem Anstieg der Kreatininwerte nach Beginn einer medikamentösen Therapie, mit einer sequentiellen Ne-

phronblockade aber auch mit der Kombination von mehreren kaliumsparenden Medikamenten. Für den größten Teil der Patienten mit Herzinsuffizienz werden die Intervalle der Leitlinien jedoch ausreichend sein.

#### Literatur

- 1 Al-Naher A, Wright D, Devonald MAJ, Pirmohamed M: Renal function monitoring in heartfailure - what is the optimal frequency? A narrative review. Br J Clin Pharmacol 2018; 84: 5-17.

Prof. Dr. med. Alexander Hallwachs, München  
alexanderhallwachs@hotmail.com

# Ramipril zur Behandlung der Claudicatio intermittens? Was ist Betrug, was ist belegt?

Ramipril in the treatment of claudicatio intermittens? Cheating or proven?

## Zusammenfassung

Zwei Arbeiten (2;3) die einen positiven Effekt von Ramipril auf die Gehstrecke bei Claudicatio intermittens zeigten, mussten zurückgezogen werden, nachdem bekannt wurde, dass Ergebnisse gefälscht wurden.

Creutzig, A.

## Abstract

Two studies (2;3) showing a positive effect of ramipril on claudicatio intermittens had to be retracted after discovering that results had been fabricated.

In AVP Heft 6/2013 hatten wir über die Ergebnisse einer in JAMA publizierten australischen Studie dreier Zentren bei 212 Patienten mit Ramipril 10 mg täglich oder Placebo zur Behandlung der Claudicatio intermittens referiert (1). Unter Verum kam es nach 24 Wochen zu einer klinisch relevanten und statistisch hochsignifikanten Verlängerung der laufbandergometrisch bestimmten Gehstrecken (2). Ich schloss mit der Bemerkung, dass eine in Europa durchgeführte Bestätigungsstudie notwendig ist.

Die gleiche australische Arbeitsgruppe führte eine doppelblinde placebokontrollierte Studie bei 165 Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit (AVK) durch und bestimmte den Verlauf von Biomarkern der Angiogenese, Thrombose, Entzündung und Leukozytenadhäsion, die durchweg positive Effekte im Verum-Arm zeigten (3).

Diese Arbeit wurde später zurückgezogen, nachdem die Erstautorin in einer institutsinternen Untersuchung zugegeben hatte, dass sie Ergebnisse gefälscht hatte („which resulted in an admission of fabricated results by Dr Anna Ahimastos“) (4). Auch die von uns besprochene Arbeit wurde mit der gleichen Begründung zurückgezogen (5).

Im Verlauf wurde dann eine ähnlich konzipierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie aus England publiziert, die auch zu einem positiven Ergebnis kam. Allerdings wurde sie nur an insgesamt 33 Patienten durchgeführt (6).

Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde eine Metaanalyse von sechs Studien mit 821 Patienten durchgeführt, die placebokontrolliert einen ACE-Hemmer bekamen. Die Gehstrecken verbesserten sich signifikant bei Heterogenität der Studien (7). Allerdings waren in dieser Metaanalyse nur drei Studien mit Ramipril eingeschlossen worden, nämlich zwei der australischen Arbeitsgruppe sowie die o. g. englische Studie mit nur 33 Patienten. Drei Studien aus 1987 bis 1994 mit anderen ACE-Hemmern zeigten alle keinen Effekt auf die Gehstrecken.

## Fazit für die Praxis

Wichtigstes Therapieelement der Claudicatio ist und bleibt das Gehtraining. Ramipril kann zur Behandlung

einer Hypertonie eingesetzt werden, eine Verbesserung der Gehleistung ist nicht mehr zweifelsfrei bewiesen.

## Literatur

- 1 Creutzig A: Ramipril zur Behandlung der Claudicatio intermittens. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2013; 40: 158-159.
- 2 Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C et al.: Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 453-460.
- 3 Ahimastos AA, Latouche C, Natoli AK et al.: Potential vascular mechanisms of ramipril induced increases in walking ability in patients with intermittent claudication. *Circ Res* 2014; 114: 1144-1155.
- 4 Notice of Retraction: •Ahimastos AA, Latouche C, Natoli AK, Reddy-luthmoodoo M, Golledge J, Kingwell BA. Potential vascular mechanisms of ramipril induced increases in walking ability in patients with intermittent claudication. *Circ Res.* 2014;114:1144–1155. *Circ Res* 2015; 117: e64.
- 5 Notice of Retraction: Ahimastos AA, et al. Effect of Ramipril on Walking Times and Quality of Life Among Patients With Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2013;309(5):453-460. *JAMA* 2015; 314: 1520-1521.1.
- 6 Shahin Y, Cockcroft JR, Chetter IC: Randomized clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with intermittent claudication. *Br J Surg* 2013; 100: 1154-1163.
- 7 Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC: Meta-analysis of angiotensin convert-ing enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013; 231: 283-290.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Andreas Creutzig, Hannover  
andreas@creutzig.de

# Bedenkliche Stoffe und Rezepturen – Hinweise für die ärztliche Verschreibung

Questionable substances and formulations – information on medical prescribing

## Zusammenfassung

Nach § 5 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ist es verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen. Dies gilt auch für Rezepturarzneimittel, die auf ärztliche Verschreibung in der Apotheke individuell angefertigt werden. Als Hilfestellung für den verordnenden Arzt erklären wir, warum ein Stoff oder eine Rezeptur als bedenklich eingestuft werden und drucken die Liste der Stoffe und Rezepturen ab, die zur Anwendung beim Menschen von der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker (AMK) als bedenklich eingestuft wurden. Damit sind niedergelassene ärztliche Kollegen für die Verschreibung von individuellen Rezepturen und für mögliche Rückfragen aus den Apotheken bestens gewappnet.

Dicheva-Radev, S.

## Abstract

According to § 5 of the Medicines Act (*Arzneimittelgesetz*, AMG), it is forbidden to put questionable medicines into circulation. This also applies to magistral pharmaceutical preparations (individual medicinal formulations) that are mixed to order on a doctor's prescription in the pharmacy. We aim to assist prescribing physicians with information why a substance or a preparation is classified as questionable and provide the list of substances and preparations that were classified as questionable for human use by the Drug Commission of German Pharmacists (AMK). Therewith office-based medical colleagues are well prepared for the prescription of individual medicinal formulations and for professional consultations with pharmacists.

## Rezepturarzneimittel

Rezepturarzneimittel ist ein Arzneimittel, das in der Apotheke im Einzelfall aufgrund einer Verschreibung von Personen, die zur Ausübung der Heilkunde, Zahnheilkunde oder Tierheilkunde berechtigt sind, im Einzelfall und nicht im Voraus hergestellt wird (1). Diese Arzneimittel sind auch heute noch unverzichtbar, um Versorgungslücken zu schließen und eine individuelle medikamentöse Behandlung sicherzustellen. Dazu gehören u. a. Parenteralinfusionslösungen (Ernährungslösungen, antibiotikahaltige und virustatikahaltige Infusionslösungen, Lösungen mit monoklonalen Antikörpern), Zytostatika-Zubereitungen, Lösungen, Salben, Cremes und Kapseln. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 11,6 Mio. Verordnungen für Rezepturarzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet (2). Insbesondere im Bereich der Onkologie entfiel der weitaus überwiegende Teil der Verordnungen auf Rezepturarzneimittel in Form von parenteralen Infusionslösungen (2).

## Unbedenklichkeit von Arzneimitteln

Die ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier und die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln werden durch die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG) gewährleistet, welche die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel sicherstellen sollen. Die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln ist dann gegeben, wenn der Nutzen alle potenziellen Risiken überwiegt. Bedenkliche Arzneimittel dürfen nach dem

AMG nicht in den Verkehr gebracht oder bei Menschen angewendet werden. Als bedenklich gelten nach § 5 Abs. 2 AMG solche Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen (3).

Daran zeigt sich deutlich, dass Aussagen zur Unbedenklichkeit immer relative Bewertungen sind, die sich ändern können, genauso wie sich der jeweilige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ändert. Auch Arzneimittel, die Jahrzehnte lang verwendet wurden, können als bedenklich eingestuft werden, weil z. B. neue Erkenntnisse vorliegen, die das Risiko-Nutzen-Verhältnis verändern.

Bei der Zulassung von Fertigarzneimitteln beruht das Urteil über die Unbedenklichkeit auf der Vorlage wissenschaftlicher Unterlagen. Im Gegensatz dazu werden Stoffe bzw. Rezepturarzneimittel, auch wenn sie seit längerer Zeit verwendet worden sind, nicht regulär pharmakologisch-toxikologisch und klinisch geprüft. Die Frage nach der Bedenklichkeit stellt sich demnach vor allem dann, wenn individuelle Rezepturarzneimittel verordnet werden, da bedenkliche Fertigarzneimittel in der Regel nicht zugelassen werden oder vom Markt genommen werden, wenn neue gravierende Risiken bekannt werden.

Rezepturarzneimittel sind nach § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG nicht zulassungspflichtig, unterliegen aber vor Inverkehrbringen der Plausibilitätsprüfungspflicht durch den Apotheker. Es werden standardisierte, qualitätsgeprüfte Rezepturen (Magistralrezeptur) von Ad-hoc-Rezepturen (Individualrezeptur) unterschieden (4). Standardisierte Rezepturen sind solche, für die standardisierte Herstellungsvorschriften in den Arzneibüchern bestehen (Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), Deutsches Arzneibuch (DAB), Homöopathisches Arzneibuch (HAB)) sowie in anerkannten Quellen wie z. B. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC)/Neues Rezeptur-Formularium (NRF) und Standardzulassungen nach § 36 AMG. Für solche Rezepturarzneimittel sind die galenische Qualität, die Stabilität und auch die Unbedenklichkeit durch die standardisierten Vorschriften gewährleistet. Im Fall von Individualrezepturen, für die keine standardisierten Herstellungsvorschriften bestehen, trifft dies nicht automatisch zu, hier muss die pharmazeutische Qualität sowie die Unbedenklichkeit geprüft werden (5;6).

Das Pharmazeutische Laboratorium des DAC/NRF bietet online einen kostenfreien „Rezepturenfinder für Ärzte“ (mit DocCheck-Login) für die Suche nach einer geeigneten Rezepturformel, der eine gesicherte Basis für die ärztliche Verschreibung in vielen Indikationsgebieten ermöglicht (7).

### **Bedenkliche Rezepturarzneimittel**

Apotheker sind nach § 5 Abs. 1 AMG verpflichtet, die Abgabe bedenklicher Rezepturarzneimittel abzulehnen (3). Nach § 17 Abs. 4 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) müssen sie aber ärztliche Verschreibungen in angemessener Zeit auszuführen („Kontra-hierungszwang“) (1). Daraus kann sich in einzelnen Fällen eine Konfliktsituation ergeben, die eine einhergehende Evaluation des Risiko-Nutzen-Verhältnis erforderlich macht. Die Bedenklichkeit eines individuellen Rezepturarzneimittels kann sich unmittelbar aus den pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften bestimmter Wirkstoffe oder Hilfsstoffe

ergeben, sowie aus Interaktion von Bestandteilen oder bezüglich der beabsichtigten Dosis, Konzentration, Anwendungsart und Anwendungsdauer. Sie sollte bei Rezepturarztneimitteln daher immer im Einzelfall durch eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung beurteilt werden, bei der individuelle Patientencharakteristika ebenso einbezogen werden wie Indikation, Applikationsart, Dosierung, Konzentration und weitere Medikation (6;8).

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) hat im Jahr 1996 erstmals eine Stellungnahme und eine Definition zu bedenklichen Arzneimitteln erarbeitet (9). Seit 2001 aktualisiert die AMK periodisch diese Liste bedenklicher Stoffe/Rezepturen, die allerdings aufgrund der fehlenden gesetzlichen Legitimation keine juristische Verbindlichkeit aufweist (8). Stoffe und pflanzliche Drogen werden in die Liste aufgenommen, beispielsweise wenn eine maßgebliche Zulassungsbehörde den Stoff oder die Zubereitung als bedenklich eingestuft hat, wenn die Zulassungen entsprechender Fertigarzneimittel widerrufen wurden oder ruhen oder wenn nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse die Anwendung auf Grund von Risiken bedenklich beziehungsweise nicht vertretbar ist (8).

### Risiko-Nutzen-Abwägung

Bei Rezepturarztneimitteln haben Arzt und Apotheker ein gemeinsames Ziel: den Patienten individuell mit einem wirksamen und qualitativ hochwertigen Arzneimittel zu versorgen. Die Bewertung von Rezepturarztneimitteln setzt deshalb im Allgemeinen eine intensive und offene Diskussion zwischen Arzt und Apotheker voraus, damit eine gemeinsame zufriedenstellende Lösung gefunden werden kann. Anhand der vorliegenden Daten sollten gemeinsam der zu erwartende Nutzen und die möglichen Risiken für den individuellen Patienten bewertet sowie Therapiealternativen erwogen werden.

Wenn ein Stoff oder eine pflanzliche Droge nicht in der Liste aufgeführt ist, so kann daraus nicht generell geschlossen werden, dass sie unkritisch in Rezepturarztneimitteln verarbeitet werden dürfen. So sieht die ApBetrO (§ 7 Abs. 1b) seit 2012 vor, dass jede Rezeptur vor der Herstellung auf ihre Plausibilität geprüft – d. h. die Herstellung des Rezepturarztneimittels nach pharmazeutischen Gesichtspunkten beurteilt – und das Ergebnis dokumentiert werden muss, damit nicht vertretbare Risiken für den Patienten ausgeschlossen werden können. Die Plausibilitätsprüfung beinhaltet u. a. zwingend die Prüfung der Art, Menge und Kompatibilität der Ausgangsstoffe untereinander sowie deren gleichbleibende Qualität in dem fertig hergestellten Rezepturarztneimittel über dessen Haltbarkeitszeitraum (1).

Damit ein Rezepturarztneimittel hergestellt werden darf, ist die pharmazeutische Qualität der Ausgangsstoffe und des Endprodukts sicherzustellen. Andernfalls darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden. In besonderen Fällen, wenn die ordnungsgemäße Qualität des Ausgangsstoffes entsprechend nicht nachgewiesen werden kann, müssen der Nutzen und die Risiken unter Berücksichtigung der pharmazeutischen Qualität und der vorgesehenen Indikation gegeneinander abgewogen werden. Bei einer negativen Nutzen-Risiko-Abwägung darf das Rezepturarztneimittel nicht hergestellt werden, weil es nach § 8 Abs. 1 AMG verboten ist, „Arzneimittel herzustellen oder in den Verkehr zu bringen, die durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind“ (3).

Eine negative Nutzen-Risiko-Abwägung würde in der Regel in folgenden Fällen vorliegen:

- Zum fraglichen Rezepturarztmittel liegt eine veröffentlichte Stellungnahme einer Zulassungsbehörde vor, die es als bedenklich einstuft. *Beispiel: Amygdalin* wurde 2014 vom BfArM unter Berücksichtigung sämtlicher verfügbarer Daten als bedenklich eingestuft, da der mögliche Schaden einer Anwendung durch Amygdalin enthaltende, auch in ausreichender pharmazeutischer Qualität vorhandene Arzneimittelzubereitungen den (nicht vorhandenen) Nutzen bei Weitem überwiegt (10).
- Die Zulassungen von Fertigarzneimitteln mit einem bestimmten Wirkstoff wurden widerrufen oder ruhen aufgrund ungeklärter Risiken, sodass sie nicht verkehrsfähig sind. *Beispiel:* Das Nutzen-Risiko-Verhältnis *Bufexamac*-haltiger Arzneimittel zur topischen Anwendung wurde 2009 vom BfArM im Rahmen des Stufenplans in den zugelassenen Indikationen als ungünstig bewertet. Als diese Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bestätigt wurde, erfolgte der Widerruf der Zulassung in der EU (11).
- Es liegen Vorbehalte vor aufgrund von Daten zu Risiken in der Literatur oder aufgrund unzureichender Daten bezüglich der Stoffe, der Stoffkombination, der Dosierung, der Konzentration, der vorgesehenen Indikation.

### Nicht als bedenklich eingestuft, aber obsolet

Ein besonderer Fall stellen Rezepturarztmittel dar, deren Bestandstoffe nicht als bedenklich von der AMK eingestuft wurden, aber als obsolet gelten. Ein Beispiel dafür ist *Fabry-Spiritus* (Zusammensetzung: Phenol, Salizylsäure, Resorcin, Isopropylalkohol). Für Resorcin wurde zwar eine negative Nutzen-Risiko-Beurteilung in der Aufbereitungsmonographie gemäß § 25 Abs. 7 AMG im Jahr 1994 abgegeben aufgrund nicht

### Praxisbeispiel: Amygdalin-Kapseln

Folgende ärztliche Verordnung wird in einer Apotheke vorgelegt:

*Rp.*

*Amygdalin 0,5 g*

*Füllstoff q.s.*

*D. tal. dos. No. 60 (Kapselgröße 1)*

In Deutschland sind aktuell keine Fertigarzneimittel mit Amygdalin zugelassen. Der Substanz – auch fälschlicherweise „Vitamin B<sub>17</sub>“ genannt – wird in der Alternativmedizin selektive Wirkung in der Krebstherapie und -vorbeugung zugeschrieben.

Amygdalin ist ein cyanogenes Glykosid, das unter anderem in bitteren Aprikosen-, Pfirsich-, Pflaumen- und Mandelkernen natürlich vorkommt. Amygdalin-haltige (beziehungsweise seine Derivate Mandelonitril, Mandelonitril-Glykoside oder Laetrile enthaltende) Arzneimittel wurden 2014 vom BfArM nach § 5 Abs. 2 AMG aufgrund des wissenschaftlich nicht erwiesenen Nutzens und der Toxizität der Substanz als bedenklich eingestuft (1).

Aus Amygdalin wird Blausäure (Cyanid) freigesetzt, das die Cytochrom-c-Oxidoreduktase der Atmungskette hemmt. Dadurch wird die Energiegewinnung der Zelle behindert, es kommt zur „inneren Erstickung“. Geringe Cyanid-Mengen können zwar vom menschlichen Körper entgiftet werden, allerdings stuft das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) bereits der Verzehr von mehr als zwei bitteren Aprikosenkernen als gesundheitsbedenklich ein (2). Unter der Gabe von Amygdalin wurden klinisch relevante Intoxikationen durch Cyanid berichtet. Die AkdÄ informierte 2014 in einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt über den Fall eines vierjährigen Jungen, der nach alternativmedizinischer Behandlung mit verschiedenen Amygdalin-Präparate intravenös und oral und dem zusätzlichen Verzehr von ca. zehn bitteren Aprikosenkernen pro Tag aufgrund einer Cyanid-Intoxikation stationär behandelt werden musste (der Cyanid-Blutspiegel lag bei 514 µg/l, toxischer Bereich: > 200 µg/l) (3).

Amygdalin darf daher als Rezeptursubstanz nicht für die Herstellung im Rahmen einer Individualrezeptur verwendet werden, eine Anfertigung sowie Abgabe sind somit in diesem Fall unzulässig, auch wenn eine ärztliche Verordnung vorliegt.

#### Literatur

- 1 [https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro\\_1987/](https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/). Letzter Zugriff: 22. Januar 2018.
- 2 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Bittere Aprikosenkerne können zu Vergiftungen führen: [http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2007/07/bittere\\_aprikosenkerne\\_koennen\\_zu\\_vergiftungen\\_fuehren-9424.html](http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2007/07/bittere_aprikosenkerne_koennen_zu_vergiftungen_fuehren-9424.html) (letzter Zugriff: 22. Januar 2018). Berlin, 7. Juni 2007.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): „Aus der UAW-Datenbank“: Cyanid-Intoxikation nach oraler Amygdalin-Behandlung. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 2240-2241.

ausreichend belegter Wirksamkeit und des Risikos für Intoxikationen, Hautirritationen und -nekrosen sowie Augenreizungen mit bleibenden Hornhautschäden (5). Da die Bewertung aber etwas zurückhaltender als z. B. bei Phenol formuliert wurde und die Zulassungen von Fertigarzneimitteln, die Resorcin enthielten, zum damaligen Zeitpunkt nicht vom BfArM widerrufen wurden, wurde Resorcin nicht in die Liste der bedenklichen Stoffe und Rezepturen von der AMK aufgenommen (12). Solche Stoffe dürfen aber nicht mehr ohne Weiteres in Rezepturarzneimittel verarbeitet werden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils gilt Resorcin heute als obsolet (13). Daher sollten risikoärmere Alternativen in Betracht gezogen werden. In Rezepturarzneimitteln wurde Resorcin als keratolytischer und antiseptischer Wirkstoff eingesetzt. Zu diesen Zwecken sollten jedoch Alternativen wie Triclosan, Chlorhexidindigluconat oder Salicylsäure erwogen werden, zu denen standardisierte Rezepturen bestehen.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

## Fazit für die Praxis

Rezepturarzneimittel stellen ein wichtiges Mittel zur individuellen Gestaltung der Pharmakotherapie dar und ergänzen die Therapiepalette der Ärzte. Für bestimmte Stoffe bzw. Rezepturen besteht eine negative Nutzen-Risiko-Abwägung, sodass diese als bedenklich einzustufen sind. Bedenkliche Rezepturarzneimittel dürfen

nicht hergestellt und in den Verkehr gebracht werden. Zur Sicherstellung der rationalen Therapie und der Arzneimitteltherapiesicherheit sowie der Patientenversorgung empfiehlt sich bei bedenklichen oder nicht plausiblen Rezepturverordnungen die fachliche Rücksprache zwischen Arzt und Apotheker.

### Literatur

- [https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro\\_1987/](https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/). Letzter Zugriff: 22. Januar 2018.
- Schwabe U, Ludwig W-D: Arzneierordnungen 2016 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneierordnungs-Report 2017. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2017; 3-32.
- [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/). Letzter Zugriff: 22. Januar 2018.
- Wohlrab J: Topika und deren Einsatz in der Dermatologie. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2016; 1061-1071.
- Gloor M: Behandlung mit Spezialitäten und Magistralrezepturen. In: Gloor M, Thoma K, Fluhr J (Hrsg.). Dermatologische Externotherapie: Unter besonderer Berücksichtigung der Magistralrezeptur 1. Aufl.; Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000; 1-25.
- GD – Gesellschaft für Dermopharmazie e.V.: Leitlinie „Dermatologische Rezepturen“: <http://www.gd-online.de/german/fggruppen/magistral/leitlinienmagistral.htm> (letzter Zugriff: 22. Januar 2018). Fassung vom 1. April 2003.
- <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5>. Letzter Zugriff: 22. Januar 2018.
- Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA): Informationen der Institutionen und Behörden: Bedenkliche Rezepturarzneimittel Stand Mai 2015: <https://www.abda.de/amk-nachricht/2015-informationen-der-institutionen-und-behoerden-bedenkliche-rezepturarzneimittel-stand-mai-2015/> (letzter Zugriff: 22. Januar 2018). 12. Mai 2015.
- Morck H: Bedenkliche Arzneimittel. Pharm Ztg 1998; 17-18.
- Lilienthal N: Amygdalin – fehlende Wirksamkeit und schädliche Nebenwirkungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2014; 5: 7-13.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Bufexamac-haltige Arzneimittel zur topischen Anwendung: Widerruf der Zulassungen in der EU wegen ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2010/RI-bufexamac.html> (letzter Zugriff: 22. Januar 2018). 27. April 2010.
- Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker (AMK): Bedenkliche Rezepturen: Versuch einer Klarstellung. Pharm Ztg 1997; 142: 8.
- Fluhr JW, Gloor M: Alternativvorschläge für die obsoleten Rezepturen Solutio Castellani und Fabry Spiritus. Akt Dermatol 1997; 252-256.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin  
stanislava.dicheva@akdae.de

Tabelle 1: Stoffe/Rezepturen, die zur Anwendung beim Menschen von der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) als bedenklich eingestuft werden (Stand: Mai 2015).

Bedenkliche Stoffe/Rezepturarzneimittel
<b>Amine, aliphatische (Diethanolamin, Triethanolamin)</b>
<b>Amygdalin (Mandelonitril, Vitamin B<sub>17</sub>)</b>
<b>Aristolochiasäure-haltige Drogen</b> (alle Drogen der Gattungen Aristolochia und Asarum) – ausgenommen Homöopathika ab D10
<b>Arnikablüten zum Einnehmen</b> – ausgenommen Homöopathika ab D4
<b>Benzol</b> – ausgenommen Homöopathika ab D6
<b>Borsäure sowie deren Ester und Salze</b> – ausgenommen Mineralwässer und Puffer in Augentropfen – ausgenommen Homöopathika ab D4
<b>Bromide und Barbiturate in Kombination</b> – als Sedativum
<b>Bufexamac</b>
<b>Calomel (Quecksilber(I)-chlorid; Hydrargyrum chloratum)</b> – ausgenommen Homöopathika ab D4
<b>Cäsiumsalze</b> (in der alternativen Krebstherapie)
<b>Chelidonii herba, radix, Chelidonin (Schöllkraut)</b> – wenn eine Tageshöchstdosis von 2,5 mg Gesamtalkaloiden, berechnet als Chelidonin, nicht gewährleistet ist
<b>Chloroform</b>
<b>Chrom(VI)-Verbindungen</b>
<b>Chrysanthemum vulgare (Rainfarn, Rainfarnkraut, Rainfarnblüten, Rainfarnöl)</b> – zum Einnehmen, ausgenommen Homöopathika
<b>Crotonöl</b>
<b>Epinephrin und seine Salze</b> – hochkonzentriert (> 1 ‰) zur Blutstillung im Dentalbereich
<b>Formaldehyd</b> – in Gynäkologika und in Konzentrationen über 0,2 %, ausgenommen zahnärztliche Arzneimittel
<b>Furfurol</b>
<b>Genistae tinctoriae herba (Färberginsterkraut)</b>
<b>Germanium-Verbindungen</b> – ausgenommen Homöopathika ab D4
<b>Heracleum-Arten (Bärenklau)</b> – ausgenommen Homöopathika
<b>Hydrargyrum oxydatum (Quecksilber(II)-oxid)</b> – ausgenommen Homöopathika ab D4
<b>Hydrazin</b>

Bedenkliche Stoffe/Rezepturarzneimittel
<b>Juniperus sabinae (Sadebaumspitzen)</b> – ausgenommen zur externen Anwendung – ausgenommen Homöopathika ab D4
<b>Mandelonitril und Mandelonitril-Glykoside (Laetrile; auch Bittermandelwasser DAB 6)</b>
<b>Naphthalin</b> – ausgenommen Homöopathika ab D4
<b>2-Naphthol</b> (auch äußerlich)
<b>Petroleum</b> – zum Einnehmen, ausgenommen Homöopathika ab D4
<b>Phenacetin</b> – als Wirkstoff
<b>Phenol</b> – zur Anwendung auf Haut und Mundschleimhaut, ausgenommen Spezialanwendungen, bei denen Phenol jeweils nur einmal bzw. in geringer Menge angewandt wird (Sklerosierung, Peeling, Nagelextraktion) – ausgenommen Homöopathika
<b>Pilocarpus (Jaborandiblätter)</b> – ausgenommen Homöopathika ab D3
<b>Piper methysticum (Kava-Kava und Kavain)</b> – ausgenommen Homöopathika ab D4
<b>Pyrrrolizidinalkaloid-haltige Drogen</b> (Alkanna, Anchusa, Borago, Brachyglottis, Cineraria, Cynoglossi herba, Erechtithes, Eupatorium außer E. perfoliatum, Heliotropium, Lithospermum, Petasitidis folium, Senecionis herba, Tussilago farfara außer Blättern)
<b>Pyrrrolizidinalkaloid-haltige Drogen</b> – wenn nicht sicher gestellt ist, dass die Grenzwerte für Pyrrrolizidinalkaloide mit 1,2-ungesättigtem Necingerüst eingehalten werden <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Farfarae folium</i>: 1 µg/Tagesdosis (innerlich)</li> <li>• <i>Symphyti herba/folium, radix</i>: 100 µg/Tagesdosis (nur äußerlich)</li> <li>• <i>Petasitidis rhizoma</i>: 1 µg/Tagesdosis (innerlich)</li> </ul>
<b>Rubia tinctorum radix (Krappwurzel)</b> – ausgenommen Homöopathika
<b>Schlankheitsrezepturen</b> – mit mehreren stark wirksamen Bestandteilen wie Appetitzügler, Diuretika, Schilddrüsenhormone oder Antidiabetika
<b>Vinca minoris herba (Immergrünkraut)</b> – ausgenommen Homöopathika ab D2

Weiterführende Informationen zur Risikobewertung der Stoffe/Rezepturen:

<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Bedenkliche-Rezepturarzneimittel.pdf>.

Dieser Artikel wurde am 13. März 2017 vorab online veröffentlicht.

## Fallberichte

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### „Aus der UAW-Datenbank“: Restvolumen bei Kurzinfusionen

Nachdruck aus: Deutsches Ärzteblatt 2017; 114: A 1835-1836

Bei der Verabreichung von Arzneimitteln als Kurzinfusion verbleibt je nach verwendetem Infusionssystem ein unterschiedlich hohes Restvolumen im System, das nicht für die Behandlung des Patienten zur Verfügung steht. Es gibt keine einheitliche Regelung zum Umgang mit Restvolumen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat 2015 auf die Problematik der Restvolumina hingewiesen (1). Da die Thematik und die Konsequenzen für die Patienten jedoch noch nicht allgemein bekannt sind, möchten wir im Folgenden eine kurze Übersicht und Empfehlungen zum Umgang mit Restvolumina geben.

Der AkdÄ wurde der Fall eines 44-jährigen Patienten berichtet, der an einer schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose erkrankt war und erstmals mit Alemtuzumab behandelt wurde. Die Behandlung erfolgte gemäß der Fachinformation (2): In diesem ersten Behandlungszyklus sollten über fünf Tage jeweils 12 mg/d intravenös verabreicht werden. Das Konzentrat war hierzu vor der Infusion in 100 ml 0,9-prozentiger NaCl-Lösung verdünnt und die Infusion mittels Infusionspumpe über etwa vier Stunden infundiert worden. Der meldenden Ärztin fiel bei der täglichen Infusion ein Restvolumen von ca. 25 ml im Infusionssystem auf, weswegen sie eine eingeschränkte Wirksamkeit durch Unterdosierung befürchtete.

Für intravenöse Infusionen stehen verschiedene Systeme zur Verfügung, z. B. reine Schwerkraftinfusionen oder pumpengesteuerte Infusionen (Infusionspumpen, Spritzenpumpen) (3). Schwerkraftinfusionen weisen ein unterschiedliches Restvolumen auf – abhängig z. B. von Schlauchlänge und Schlauchlumen oder von der Körperposition des Patienten. Das Restvolumen von Infusionspumpen kann höher sein als das von Schwerkraftinfusionen, da bei Pumpen die Infusion stoppt, sobald der Tropfenzähler leergelaufen ist, während bei letzteren das Schlauchsystem teilweise leerlaufen kann. Perfusorspritzen-systeme weisen in der Regel das geringste Restvolumen auf, da der Schlauchdurchmesser kleiner ist. Allerdings kann auch hier das Restvolumen in Abhängigkeit von der Schlauchlänge beträchtlich sein (1;4).

Die Höhe des Wirkstoffverlustes hängt neben dem verwendeten Infusionssystem auch von der Menge des zu applizierenden Volumens ab: Je geringer das Volumen ist, desto höher ist der relative Anteil des Restvolumens. Ferner fällt bei höher konzentrierten Infusionen der Wirkstoffverlust durch Restvolumen stärker ins Gewicht als bei geringer konzentrierten (1). In Abhängigkeit vom verwendeten System gehen Untersuchungen von einem Wirkstoffverlust durch Restvolumen in Höhe von 14 bis 40 Prozent aus (5–7).

Die klinische Relevanz von Restvolumen und somit Wirkstoff, der nicht den Patienten erreicht, hängt davon ab, ob es zu einer Unterdosierung mit der Gefahr einer unzureichenden Behandlung des Patienten kommen kann. Dies kann zum Fortschreiten einer Erkrankung (z. B. bei Zytostatika-Gabe) oder im Fall von Antibiotika zur Resistenzbildung beitragen. Reste von Arzneimitteln, die mit dem Beginn einer neuen Infusion versehentlich appliziert werden, können schwerwiegende Konsequenzen haben: Wird bei der nachfolgenden Infusion die Flussrate erhöht, wird der von der vorherigen Infusion verbliebene Rest ungewollt als Bolus appliziert. Wenn versehentlich inkompatible Arzneimittel kombiniert werden, kann Ausfällung resultieren (1;4).

Orientierend wird ein Wirkstoffverlust von fünf bis zehn Prozent als akzeptabel angesehen (1). Im oben dargestellten Fallbeispiel wird ein Restvolumen von etwa 25 Prozent berichtet, sodass statt 12 mg/d Alemtuzumab vermutlich nur 9 mg/d appliziert wurden. Da für die Indikation Multiple Sklerose keine formalen Dosis-Findungs-Studien für Alemtuzumab durchgeführt wurden (8), lässt sich nicht abschätzen, ob aus diesem Restvolumen eine klinisch relevante Unterdosierung resultiert. Der Patient aus dem obigen Fallbeispiel hat inzwischen den zweiten Zyklus mit Alemtuzumab im Folgejahr durchlaufen. Sein Zustand ist nach Auskunft der meldenden Ärztin klinisch und bildmorphologisch (MRT) stabil.

Das Problem des Restvolumens scheint bei Ärzten und Pflegepersonal nicht hinreichend bekannt zu sein (5;7;9;10). Es gibt keine verbindlichen Empfehlungen zum Umgang mit Restvolumina bei Kurzinfusionen. Diskutiert werden verschiedene Lösungsansätze, die alle Vor- und Nachteile haben: Eine generelle Überfüllung von parenteralen Arzneimitteln durch Hersteller oder Apotheker erfolgt nach Informationen des BfArM nicht und kann wegen der unterschiedlichen Infusionssysteme mit unterschiedlichen Restvolumina nicht empfohlen werden. Ein grundsätzlich höheres Infusionsvolumen sollte nur Patienten ohne Flüssigkeitsrestriktion appliziert werden und ist z. B. bei kritisch kranken oder pädiatrischen Patienten wegen der Gefahr der Volumenüberlastung nicht praktikabel. Gerade bei kleinen Volumina sollten wegen des geringeren Restvolumens Perfusorspritzensysteme verwendet werden. Diese sind allerdings nicht für alle Arzneimittel geeignet. Das sogenannte Nachspülen gilt als sicherste Methode, um Wirkstoffverlust zu minimieren. Vorgeschlagen wird das 1,0- bis 1,3-Fache des Restvolumens des verwendeten Infusionsbestecks. Dabei ist neben der Kompatibilität der Spülflüssigkeit auf die Flussrate zu achten, da ein zu rasches Spülen insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite (z. B. Katecholamine) schwerwiegende Konsequenzen haben kann. Bei vielen Infusionssystemen erfordert das Nachspülen jedoch eine Diskonnektion des Systems mit der Gefahr einer Kontamination. Hilfreich sind hier Systeme mit bereits vorhandener Y-Verbindung zur Sekundärinfusion, die ein „Umstecken“ entbehrlich machen (1). In der Abteilung der meldenden Ärztin wird bei Gabe von Alemtuzumab inzwischen immer im Anschluss an die vierstündige Infusion des in 100 ml 0,9-prozentiger NaCl-Lösung verdünnten Konzentrats mit 50 ml NaCl-Lösung nachgespült. Dabei wird die Flussrate von 25 ml/h berücksichtigt, wodurch sich die Infusionszeit verlängert.

## Fazit

Bei Kurzinfusionen sollte dem Patienten der gesamte Wirkstoff appliziert werden, um eine Unterdosierung mit möglicherweise klinischen Konsequenzen zu vermeiden. Patienten ohne Flüssigkeitsrestriktion sollten Infusionen mit größerem Volumen (mindestens 250 ml) erhalten, da so das Restvolumen relativ sinkt. Bei Patienten mit Flüssigkeitsrestriktion, z. B. auf Intensivstationen, sollten Pumpensysteme mit minimalem Restvolumen verwendet werden (5). Bei kleinen Infusionsvolumina und Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite sollte mit einer geeigneten Flüssigkeit und gleichbleibender Flussrate nachgespült werden. Wünschenswert wären konkrete Empfehlungen zum Umgang mit Restvolumen in den Fachinformationen betroffener Arzneimittel. Bereits in der Ausbildung von Ärzten und Pflegepersonal sollte mehr Gewicht auf den Umgang mit Restvolumina bei Kurzinfusionen gelegt und so das Problembewusstsein erhöht werden.

## Literatur

- 1 Lilienthal N: Der vergessene Rest – Totvolumina bei Kurzinfusionen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2015; 3-9.
- 2 Genzyme Therapeutics Ltd: Fachinformation „Lemtrada® 12 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: Juni 2016.
- 3 Stolecki D: Infusionen. In: Schewior-Popp S, Sitzman F, Ullrich L (Hrsg.). Thiemes Pflege – Das Lehrbuch für Pflegenden in Ausbildung. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2012; 676-705.
- 4 Kim UR, Peterfreund RA, Lovich MA: Drug Infusion Systems: Technologies, Performance, and Pitfalls. Anesth Analg 2017; 124: 1493-1505.
- 5 Claus B, Buyle F, Robays H, Vogelaers D: Importance of infusion volume and pump characteristics in extended administration of ss-lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4950.
- 6 Sherwin CM, McCaffrey F, Broadbent RS et al.: Discrepancies between predicted and observed rates of intravenous gentamicin delivery for neonates. J Pharm Pharmacol 2009; 61: 465-471.
- 7 Plagge H, Golmick J, Bornand D, Deuster S: Evaluation des Restvolumens in Kurzinfusionen. Poster auf dem 35. Wissenschaftlichen ADKA-Kongress in Freiburg, 29. April bis 2. Mai 2010.
- 8 EMA: Lemtrada® – Alemtuzumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003718/WC500150522.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf) (letzter Zugriff: 13. Juni 2017). EMA/563018/2013, Stand: 27. Juni 2013.
- 9 Geggie D, Moore D: Peripheral line dead space: an unrecognised phenomenon? Emerg Med J 2007; 24: 558-559.
- 10 Singleton RJ, Kinnear SB, Currie M, Helps SC: Crisis management during anaesthesia: vascular access problems. Qual Saf Health Care 2005; 14: e20.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
info@akdae.de

## Fortbildung

### Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2018 (Auswahl)

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

- 28.04.2018** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Hamburg  
10.00–13.00 Uhr  
Veranstaltungsort: Ärztekammer Hamburg, Weidestraße 122 b, 22083 Hamburg
- 28.04.2018** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und KV Sachsen-Anhalt  
10.00–13.00 Uhr  
Veranstaltungsort: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale)
- 29.05.2018** – Kurs der AkdÄ im Rahmen des 86. Fortbildungskongresses der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung  
Weitere Informationen: <http://www.akademienordrhein.info/norderney/>
- 06.06.2018** – Symposium der AkdÄ in Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung und der Landesärztekammer Thüringen im Rahmen der Medizinischen Fortbildungstage Thüringen  
14.00–17.00 Uhr  
Veranstaltungsort: Kaisersaal Erfurt, Futterstraße 15/16, 99084 Erfurt
- 10.10.2018** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Nordrhein  
15.00–18.00 Uhr  
Veranstaltungsort: Ärztekammer Nordrhein, Großer Vortragssaal im Hause der Ärzteschaft, Tersteegenstraße 9, 40474 Düsseldorf

#### Wissenschaftliches Programm:

ADHS-Therapie im Kindes- und Jugendalter ■ Antibiotika ■ Leitliniengerechte Therapie der Depression ■ Therapie der Herzinsuffizienz ■ Multimedikation ■ Klinisch relevante Interaktionen ■ Schmerztherapie mit Opioiden ■ Neue Arzneimittel 2017/2018 – eine kritische Bewertung ■ Fallbeispiele aus der Pharmakovigilanz ■ Medikationsfehler

Als Fortbildungsveranstaltungen anerkannt.

**Auskunft und Organisation:** Karoline Luzar  
E-Mail: [Fortbildung@akdae.de](mailto:Fortbildung@akdae.de), [www.akdae.de](http://www.akdae.de)

## Bitte Termin vormerken:

**18.–19. Oktober 2018**

**5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie**

**Veranstaltungsort:  
Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstraße 58, 10117 Berlin**

Gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit,  
veranstaltet von der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

**Die Themen sind:**

- 10 Jahre Aktionsplan AMTS: Erfolge und Perspektiven
- Interprofessionelle Zusammenarbeit als Schlüssel zu mehr AMTS?
- Medikationsplan: Forschungsprojekte, Status quo und Ausblick
- Nebenwirkungen durch Medikationsfehler
- AMTS in der Pädiatrie und Geriatrie
- AMTS in Therapieleitlinien
- Innovationsfonds – Untersuchungen zur AMTS

Ab sofort ist die Einreichung von Abstracts für Posterbeiträge möglich unter:  
[https://www.patientensicherheit2018.de/\\_contxt/welcome/](https://www.patientensicherheit2018.de/_contxt/welcome/)

Das ausführliche Programm mit Referenten, Vorträgen und Workshops sowie die  
Online-Anmeldung sind über die Kongress-Homepage abrufbar unter:

[www.patientensicherheit2018.de](http://www.patientensicherheit2018.de)

Fortbildungspunkte sind bei der Ärztekammer und Apothekerkammer Berlin beantragt.



5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie  
18.–19. Oktober 2018 | Langenbeck-Virchow-Haus | Berlin, Deutschland



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

Dr. med. Katrin Bräutigam  
 Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker  
 Dipl.-Biol. Henry Pacht (Grafik & Layout, Satz)  
 Sonja Schulze (Sekretariat)

### 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.avponline.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 2018

