



Arzneiverordnung in der Praxis

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Band 37 · Ausgabe 4 · Juli 2010



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

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 diesem Heft.

Impressum

Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrenthal,
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,
Prof. Dr. med. R. Lasek,
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Prof. Dr. med. U. Schwabe,
M. Voss, Arzt,
Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55
E-Mail: avp@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group GmbH, Postfach 19 01 30,
D-53037 Bonn, Telefon: 0228/2423545,
Telefax: 0228/224511

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4–6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission abo@akdae.de. Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. 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 Angaben des jeweiligen Herstellers zu beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2010



Arzneiverordnung in der Praxis
ist Mitglied der International
Society of Drug Bulletins
(www.isdbweb.org)

Das aktuelle Thema

Die Behandlung des seborrhoischen Ekzems

Seite 70

Therapie aktuell

Das Analekzem – eine therapeutische Herausforderung

Seite 72

Welche systolischen Blutdruckwerte sind für Nicht-Diabetiker angemessen?

Seite 74

Dabigatran – ein oraler Thrombinhemmer

Seite 76

Der Stellenwert der Elektrokrampftherapie – heute

Seite 77

Pharmakotherapie von Angsterkrankungen

Seite 79

Die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie – heute

Seite 82

Was uns sonst noch auffiel

Pharmazeutische Beratung im Außendienst-Taxi

Seite 85

Neue Arzneimittel

Neue Arzneimittel 2009

Seite 86

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Lithium und die Niere

Seite 89

Zitate

Können Morphingaben nach Kriegsverletzungen eine posttraumatische Stresskrankheit (PTSD) verhindern?

Seite 92

Die Behandlung des seborrhoischen Ekzems

Das seborrhoische Ekzem (SE) bzw. die seborrhoische Dermatitis (Prävalenz etwa 2 % der Bevölkerung) ist durch entzündlich gerötete, fettige, schuppige und leicht infiltrierte Herde in den seborrhoischen Arealen (insbesondere Kopfhaut, Augenbrauen, paranasale Falten, vordere und hintere Schweißrinne), verbunden mit geringem Juckreiz, charakterisiert. Es ist ausgeprägter und therapieresistenter bei HIV-1 seropositiven Patienten (Prävalenz 20 bis 40 %) bzw. bei Patienten mit manifestem AIDS (40 bis 80 %) und damit die häufigste AIDS-assoziierte Hautveränderung. Das seborrhoische Ekzem im Kindesalter beschreibt eine ekzematöse oder psoriasiforme Hautveränderung mit einer Prädilektion für die Kopfhaut, Stamm und Windelregion und tritt insbesondere zwischen der 2. und 24. Lebenswoche, begleitet von nur geringem Juckreiz, auf. Die Veränderungen haben eine bessere Prognose als das atopische Ekzem. Die Kopfschuppen („Pityriasis simplex capillitii“) werden von einigen Autoren als Minimalvariante des atopischen Ekzems aufgefasst.

Seborrhöe, eine erhöhte Menge an Oberflächenlipiden bzw. ihre veränderte Zusammensetzung sind nicht unbedingt Voraussetzung dieser Erkrankung und erklären nicht die Pathogenese. Insbesondere die Wirkung von Antimykotika rechtfertigt die Annahme, dass *Malassezia*-Hefen eine wichtige Rolle bei diesem Erkrankungsbild spielen. So könnte das SE durch eine unspezifische, direkte oder indirekte Aktivierung des Immunsystems durch *M.*-Hefen oder deren Bestandteile (z. B. sezernierte Enzyme oder Metaboliten) getriggert werden. Das Genom der beiden am häufigsten aus den Läsionen isolierten *M.*-Spezies, *M. globosa* und *M. restricta*, wurde kürzlich vollständig sequenziert, so dass hier weitere Ergebnisse zu erwarten sind.

Während man bis zur Einführung der topischen Glukokortikoide das SE mit

nur mäßigem Erfolg mit Schwefel- und/oder Teerpräparaten behandelte, stehen heute wirksamere und toxikologisch unbedenklichere Substanzen zur Verfügung. Immerhin aber kennzeichnet die Vielzahl der Empfehlungen den hartnäckigen und rezidivierenden Verlauf der Erkrankung und den Umstand, dass es nicht die Therapie gibt. Eine gemeinsame Eigenschaft der meisten Präparate ist ihre antimykotische Wirksamkeit. Im Folgenden werden die einzelnen Therapieoptionen detaillierter beschrieben. Aufgrund nicht-validierter Diagnosekriterien und Therapiescores ist die Vergleichbarkeit der Studien eingeschränkt.

Antimykotika

Kontrollierte Studien liegen hinsichtlich der topischen Antimykotika Ketoconazol, Bifonazol und Ciclopiroxolamin vor. In der größten doppelblinden Studie mit Ketoconazol an 1.162 Patienten mit mildem bis ausgeprägtem SE und mehreren betroffenen Körperregionen wurde ein Therapieerfolg auf der Basis eines Gesamtscores nach 4 Wochen bei 56 % der Patienten, die Ketoconazol Schaum zweimal täglich verwendeten im Vergleich zu 42 % mit Placebo erzielt ($P < 0,001$). Vergleichbare Ergebnisse wurden auch mit Ketoconazol in Cremegrundlage erreicht. Im Vergleich eines 2 %igen Ketoconazol-Gels einmal täglich gegen Placebo bei 459 Patienten mit mäßiger bis schwerer Erkrankung in verschiedenen Körperregionen erreichten 25 % der Patienten in der Verumgruppe eine vollständige oder nahe vollständige Heilung nach 28 Tagen im Vergleich zu 14 % mit Placebo ($P = 0,001$). Eine intermittierende Anwendung von Ketoconazol kann den Heilungserfolg stabilisieren. 312 Patienten mit Kopfhautläsionen, bei denen die initialen Veränderungen durch eine zweimal wöchentliche Anwendung eines 2 %igen Ketoconazol-Shampoos abgeheilt waren,

wurden in eine 6-monatige Folgestudie eingeschlossen. Die Rezidivraten betrugen 47 % bei Patienten unter Placebo, 31 % unter Anwendung des Ketoconazol-Shampoos nur jede zweite Woche und 19 % bei einmal wöchentlicher Anwendung. In einer randomisierten Studie mit einer 1 %igen Bifonazol Creme einmal täglich an 100 Patienten waren nach 4 Wochen 43 Patienten nahezu vollständig abgeheilt im Vergleich zu 23 unter Placebo. In einer randomisierten Studie an 949 Patienten mit Kopfhautbefall, die Ciclopiroxolamin-Shampoo entweder ein- oder zweimal wöchentlich mit Placebo verglichen, betrugen die Heilungsraten nach einer 4-wöchigen Therapiephase 45 % bzw. 58 % nach ein- bzw. zweimal wöchentlicher Anwendung im Vergleich zu 32 % bei Placebo ($P < 0,001$ für beide Verumgruppen im Vergleich zu Placebo). In einer Folgestudie wurden 428 Responder randomisiert einer Prophylaxe mit Ciclopiroxolamin-Shampoo für 4 Monate zugeordnet: die Rezidivraten betrugen 15 %, 22 % und 35 % für die einmal wöchentliche bzw. alle 2 Wochen erfolgte Anwendung des Verums sowie Placebo.

Nur wenige Vergleichsstudien sind publiziert. In einer Studie an 303 Patienten mit SE im Gesichtsbereich resultierte die Anwendung von Ciclopiroxolamin-Creme zweimal täglich über 28 Tage, gefolgt von einer einmal täglichen Anwendung über weitere 28 Tage, in signifikant höheren Remissionsraten als die Verwendung eines Ketoconazol-Gels zweimal pro Woche über die ersten 28 Tage und dann einmal pro Woche über weitere 28 Tage (57 % vs. 44 % am Tag 56, Intention-to-treat Analyse, $P = 0,03$). Aufgrund der niedrigeren Applikationsfrequenz der Ketoconazolzubereitung sind die Daten aber schwer zu interpretieren. Schwerwiegende Nebenwirkungen einer Therapie des SE mit topischen Antimykotika wurden nicht

beobachtet, selten entstehen Kontakt-sensibilisierungen.

Topische Steroide

Mehrere randomisierte Studien haben eine Kurzzeittherapie mit topischen Steroiden (Hydrocortison, Betametason-dipropionat, Clobetasol-17-butyrat und Clobetasol dipropionat) mit der Anwendung topischer Antimykotika verglichen. In diesen Studien fand sich entweder keine signifikante Differenz oder ein geringer Vorteil zugunsten der Antimykotika, aber die größte dieser Studien umfasste nur 72 Probanden.

Zubereitungen mit Seleniumsulfid

In einer randomisierten Studie wurden an 246 Patienten mit mäßig bis ausgeprägten Kopfschuppen ein 2,5 %iges Seleniumsulfid-Shampoo, ein 2 %iges Ketoconazol-Shampoo und Placebo verglichen. Die Anwendung erfolgte jeweils zweimal wöchentlich. Der Schuppen-score reduzierte sich um 67 % mit Seleniumsulfid, um 73 % mit Ketoconazol und um 44 % mit Placebo (beide Wirkstoffe signifikant besser als Placebo).

Topisch angewendete Lithiumsalze

Der Wirkmechanismus von topisch appliziertem Lithiumsuccinat bzw. -gluconat ist nicht aufgeklärt. Beide Substanzen sind aber effektiv in der Behandlung des seborrhoischen Ekzems mit Ausnahme der Kopfhaut. In einer gekreuzten plazebokontrollierten Studie mit zwei 4-wöchigen Behandlungsperioden unterbrochen durch eine 2-wöchige Auswaschphase führte die zweimal tägliche Anwendung einer Lithiumsuccinat-haltigen Salbe zu einer signifikant größeren Reduktion der Parameter Erythem, Schuppung und betroffene Fläche. In einer kleinen randomisierten Studie an 12 Patienten war Lithiumsuccinat signifikant wirksamer in der Behandlung des SE bei HIV-positiven Patienten. Bei 129 Patienten mit Gesichtsbefall war eine zweimal tägliche Anwendung von Lithiumgluconat über 8 Wochen der Placeboanwendung über-

legen, ebenso in einer Studie an 288 Patienten im Vergleich zu 2 % Ketoconazol. In dieser Studie wurde eine vollständige Heilung bei 52 % der Patienten unter Lithiumgluconat und bei 30 % unter Ketoconazol erzielt, Ketoconazol wurde aber auch nur zweimal wöchentlich verabreicht. Hautreizungen können gelegentlich auftreten.

Topische Calcineurin-Inhibitoren

Calcineurin-Inhibitoren verhindern eine T-Zell-Aktivierung durch eine Herunterregulation der Aktivität von TH1- und TH2-Zellen. Ferner ließen sich auch direkt antimyzetische Effekte gegenüber Malassezia-Hefen nachweisen. In einer randomisierten Studie an 96 Patienten mit mäßigem bis schwerem seborrhoischen Ekzem des Gesichtsbereiches fand sich unter einer zweimal täglichen Anwendung einer 1 %igen Pimecrolimus-Creme über 4 Wochen eine signifikante Reduktion des Gesamtscores im Vergleich zu Placebo in der Per-protocol-, aber nicht in der Intention-to-treat Analyse. Zwei kleine randomisierte Vergleichsstudien zwischen Pimecrolimus und topischen Glukokortikosteroiden zeigten keine signifikante Differenz. Der Effekt einer intermittierenden oder prophylaktischen Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren wurde bisher noch nicht in kontrollierten Studien getestet.

UV-Phototherapie

Obwohl UV-Licht auch ein seborrhoisches Ekzem provozieren kann, wird eine UVB Phototherapie gelegentlich auch als Therapieoption bei einer ausgedehnten oder therapieresistenten seborrhoischen Dermatitis empfohlen. Randomisierte Studien hierzu liegen aber nicht vor.

Systemische antimykotische Therapie

Fluconazol: In einer randomisierten Studie an 63 Patienten mit mildem bis mäßig schwerem seborrhoischen Ekzem zeigte sich eine einmal wöchentliche Gabe von 300 mg Fluconazol über

zwei Wochen einer Placebogabe nicht überlegen.

Terbinafin: In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie von täglich 250 mg Terbinafin gegen Placebo (= Feuchtigkeitscreme zweimal täglich) über 4 Wochen fand sich eine signifikante Reduktion des klinischen Gesamtscores sowie der Scores für Rötung, Juckreiz und Schuppung in der Verumgruppe. Der Effekt dauert noch 8 Wochen nach Beendigung der Therapie an. In einer weiteren randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 174 Patienten war Terbinafin in gleicher Dosis und Applikationsdauer jedoch nicht besser als Placebo bei Patienten, die die Veränderungen insbesondere im Gesicht aufwiesen. Eine Besserung wurde bei Läsionen im Bereich von Kopfhaut, Brust und oberem Rücken beschrieben.

Itraconazol: Eine offene Studie mit Itraconazol (200mg/Tag oral über 7 Tage) und einer weiteren Gabe von 200 mg/Tag an den ersten zwei Tagen der zwei Folge-monate führte zu einer klinischen Besserung des SE bei 23 Patienten. Im Vergleich zu den Ausgangswerten reduzierte sich der Gesamtscore sowie Erythem und Schuppung signifikant ($P < 0,0001$). In einer weiteren offenen Studie wurden 60 Patienten mit mäßigem bis schwerem seborrhoischen Ekzem mit oralem Itraconazol, initial 200 mg/Tag für eine Woche behandelt, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 200 mg Einmalgabe alle zwei Wochen für insgesamt 18 Wochen. Am Studienende konnte eine signifikante Verbesserung in den klinischen Parametern Erythem, Schuppung und Juckreiz beobachtet werden. Die Erhaltungstherapie führte nur zu einer geringfügigen weiteren Verbesserung.

Literatur

1. Gaitanis G, Maysers P, Scheynius A, Crameri R: Malassezia Yeasts in Seborrheic and Atopic Eczemas. In: Boekhout T, Guého E, Maysers P, Velegaki A (Hrsg.): Malassezia and the Skin. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.

2. Dawson TL, Jr.: *Malassezia globosa* and *restricta*: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007; 12: 15-19.

3. Naldi L, Rebora A: Clinical practice. Seborrheic dermatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 387-396.

Interessenkonflikte

Der Autor hat Honorare für Vorträge der Firmen Almirall-Hermal, Novartis und Sanofi-Aventis erhalten.

*Prof. Dr. med. Peter Mayser, Giessen
Peter.Mayser@derma.med.uni-giessen.de*

FAZIT

Die Pathogenese des seborrhoischen Ekzems, einer weit verbreiteten Hauterkrankung mit schubweisem Verlauf, ist derzeit nicht geklärt. Insbesondere die Wirksamkeit von Antimykotika könnte auf eine pathogenetische Bedeutung von *Malassezia*-Hefen oder deren Stoffwechselprodukten hinweisen. Aufgrund unscharfer Wirksamkeitskriterien sind die verfügbaren Studien schwer vergleichbar und in ihren Ergebnissen sehr variabel. In den meisten Fällen kann die Erkrankung durch eine topische Medikation insbesondere mit Azol-Antimykotika beherrscht werden (z. B. 2 % Ketoconazol-Creme zweimal täglich über vier Wochen), wobei die anzuwendenden Grundlagen möglichst fettarm, wenig okklusiv und eher austrocknend wirken sollten (Lösung, Gel, Schaum, Shampoo, Creme). Eine Langzeitanwendung insbesondere als

Erhaltungstherapie (1 bis 2-mal pro Woche) ist unproblematisch. Schübe können durch eine Kombination mit topischen Steroiden der Klassen 1 oder 2 abgefangen werden. Letztere sollten nur kurzzeitig angewandt werden, um gerade im Gesichtsbereich Steroid-assoziierte Nebenwirkungen wie Atrophie, Teleangiektasien bzw. das Auftreten einer perioralen Dermatitis/Rosacea zu vermeiden. Die Anwendung topischer Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) ist wirksam, aber oft mit Brennen während der ersten Therapiephase assoziiert. Bei therapieresistentem Verlauf kann eine orale antimykotische Therapie insbesondere mit Itraconazol (200 mg/Tag oral über sieben Tage) von Nutzen sein, die orale Gabe von Glukokortikosteroiden ist nur äußerst selten indiziert.

Therapie aktuell

Das Analekzem – eine therapeutische Herausforderung

Das Analekzem gehört zu den häufigen Diagnosen in der proktologischen Sprechstunde. Es ist keine Erkrankung sui generis, sondern eine Begleiterscheinung verschiedener z. B. dermatologischer, allergologischer, proktologischer oder mikrobiologischer Vorgänge. Das Analekzem kann zu Juckreiz, Brennen, Nässen, Blutungen oder Schmerzen in der Analregion führen.

Ätiopathogenese

Die Analregion zeichnet sich durch anatomische Besonderheiten aus, die mitverantwortlich sind für das spezielle Mikroklima dieser Körperregion. Die Analspalte und das Sekret der ekkrinen und apokrinen Schweißdrüsen führen zu einem Feuchtraum, der Prädisposition für die Entstehung eines Analekzems ist.

Klinik und Einteilung

Ein Analekzem manifestiert sich zirkumanal und häufig auch im Analkanal bis zur Linea dentata, dies ist die makroskopisch sichtbare Linie, an der das Plattenepithel des Analkanals in das Schleimhautepithel des Rektums übergeht. Nur gelegentlich ist das Analekzem auf ein Segment der Perianalhaut beschränkt. Je nach Akuität des Analekzems zeigen sich Erythem, Bläschen, Papeln, Erosionen oder Lichenifikationen. Aufgrund der Morphe alleine ist eine Differenzierung des Analekzems nicht möglich. In der Praxis hat sich die Einteilung des Analekzems aufgrund der Genese in 3 Gruppen bewährt (1):

1. Das irritativ-toxische Analekzem entsteht durch die Einwirkung eines Irritans auf die Haut der Analregion. Als

Irritanzien können z. B. Reinigungsmittel, mechanische Traumen durch intensive Reinigungsmaßnahmen, Stuhlreste oder Sekrete wirken. Das Irritans führt direkt und ohne allergologischen Mechanismus zu einem Analekzem.

2. Das atopische Analekzem: Die Analregion ist ein typischer Manifestationsort für diese anlagebedingte Hauterkrankung. Das atopische Analekzem kann parallel mit Schüben an anderen Körperlokalisationen wie den Beugen auftreten, es kann aber auch isoliert die Haut der Afterregion vom atopischen Analekzem betroffen sein.

3. Das allergische Analekzem: Bei dieser Form des Ekzems reagiert die Haut gegen einen Stoff mit einer immunologisch vermittelten Entzündung (sog.

Typ IV-Reaktion). Häufige Allergene sind Inhaltsstoffe von Hautpflegemitteln, Toilettenpapier oder Proktologika, die zum Teil oft schon mehrere Jahre benutzt wurden.

Differentialdiagnostisch sind häufig abzugrenzen:

Perianale Psoriasis: Diese imponiert in der Analregion als stark juckende, rote, selten schuppende Dermatitis mit pathognomonischer Rhagade in der Rima ani. Die anale Psoriasis breitet sich oft auch nach sacral oder genital hin aus. Bei unklarem Befund kann durch eine Probebiopsie der Haut und nachfolgende pathohistologische Untersuchung die Diagnose bestätigt werden.

Perianale Candida-Dermatitis: Häufig auf vorgeschädigter Haut, selten bei gesunder Haut, zeigt sich klinisch eine Erythem mit randständigen kleinen flachen Papeln. Auch hier zeigt sich recht starker Juckreiz. Die Diagnose wird nach Abstrich und mikrobiologisch-mykologischer Untersuchung gestellt.

Perianale Streptokokkendermatitis: Das Krankheitsbild wurde von Amren und Mitarbeitern 1966 erstmals bei Kindern beschrieben (2). Es stellt sich dar als perianales, scharf begrenztes Erythem, manchmal mit Pusteln in der Peripherie einhergehend. Die Infektion mit beta-hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A ist oberflächlich kutan lokalisiert. Auch bei Erwachsenen findet sich gelegentlich eine perianale Streptokokkendermatitis. Die Diagnosestellung erfolgt nach einer mikrobiologischen Abstrichuntersuchung.

Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN): Es handelt sich um eine Präkanzerose, die klinisch einem Analekzem sehr ähnlich sein kann (3). Die Veränderungen sind oft ausgelöst durch eine Infektion der Haut mit humanen Papillomviren (HPV). Die frühere Nomenklatur wie M. Bowen oder Bowenoide Papulose der Anogenitalregion ist abgelöst durch die Bezeichnung AIN. Die Diagnose wird nach einer Probebiopsie durch eine pathohistologische Untersuchung gestellt.

Extramammärer Paget: Es handelt sich um ein epidermotropes Adenokarzinom, welches häufig unter dem klinischen Bild eines Ekzems in Erscheinung tritt (3). Eine Biopsie und nachfolgende pathohistologische Untersuchung sichern die Diagnose.

Diagnostik

Nach einer ausführlichen Anamnese, die die bisher zur Anwendung gekommenen Pflege- und Reinigungsmaßnahmen umfasst, erfolgt eine proktologische Basisdiagnostik. Proktologische Erkrankungen wie z. B. Hämorrhoidalleiden, Analfissuren, Analfisteln, aber auch Prolapserkrankungen oder Darmerkrankungen sollten als Ursache für ein irritativ-toxisches Analekzem ausgeschlossen werden.

Die Diagnose eines atopischen Analekzems ist einfach zu stellen, wenn auch am übrigen Integument an den klassischen Prädispositionsstellen wie den Beugen eine atopische Dermatitis vorhanden ist. Liegt lediglich eine anale Manifestation vor, ist die Diagnostik schwieriger. Die Diagnose kann durch eine ausführliche Anamnese (mit besonderem Augenmerk auf andere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis) und assoziierte Hautbefunde untermauert werden. Typische Hautbefunde bei atopischer Disposition sind ein weißer Dermographismus, Xerosis cutis, palmare Hyperlinearität, Hertoghe Zeichen oder eine doppelte Infraorbitalfalte. Des Weiteren können ein Atopie-Patchtest und ggf. ein Atopie-Pricktest durchgeführt werden.

Ein kontaktallergisches Analekzem kann durch einen Epikutantest auf gesunder Haut am Rücken diagnostiziert werden. Hierzu müssen die möglicherweise auslösenden Substanzen aus Pflege- oder Reinigungsmitteln oder Proktologika durch eine ausführliche Anamnese zunächst detektiert werden.

Therapie

Die Therapie erfolgt je nach auslösendem Faktor des Analekzems spezifisch: Ein irritativ-toxisches Analekzem heilt

ab, wenn das Irritans gemieden wird. Zur Unterstützung der Heilung kann eine blande Lokaltherapie z. B. mit weicher Zinkpaste durchgeführt werden.

Beim atopischen Analekzem ist der kurzfristige Einsatz eines steroidhaltigen Lokaltherapeutikums oft unumgänglich. Hierbei sollten Steroide der Wirkstoffklassen 1 und 2 zur Anwendung kommen. Da durch die lokale Steroidanwendung häufig eine wohltuende Linderung des Juckreizes eintritt, ist der Patient auf die Entstehung einer Steroidatrophie der Haut unter längerer Anwendung unbedingt hinzuweisen. Nach Besserung der Beschwerden kann eine blande Lokalpflege ohne allergene Substanzen zum Einsatz kommen. Bei Rückfallneigung und um eine längerfristige lokale Steroidanwendung zu vermeiden werden die zur Behandlung einer atopischen Dermatitis zugelassenen lokalen Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Protopic[®]; Pimecrolimus, Elidel[®]) eingesetzt. Diese Substanzgruppe ist seit 2002 zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen. Sie hemmt zellselektiv die Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Ihr Vorteil: die Aktivität der Fibroblasten wird nicht reduziert und somit tritt auch nach längerer Anwendung keine Hautatrophie auf. Gelegentlich tritt zu Beginn der Behandlung ein Brennen der Haut auf, welches sich dann im weiteren Verlauf der Behandlung zurückbildet. Inwieweit es durch eine

FAZIT

In der proktologischen Sprechstunde sieht man häufig ein Analekzem. Die Betroffenen sind durch Beschwerden wie Juckreiz oder Brennen oft stark beeinträchtigt. Zunächst sollte die Ursache des Analekzems geklärt werden, um anschließend eine wenn möglich kausale Therapie einzuleiten. Beim atopischen Ekzem müssen oft lokal Kortikosteroide oder – bei deren Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit – Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Protopic[®]; Pimecrolimus, Elidel[®]) eingesetzt werden.

längerfristige lokale Anwendung zu einer gehäuften Entstehung von Tumoren kommen kann, ist unklar. Das BfArM kommt nach Sichtung der Datenlage zu dem Schluß: „Unter den genannten Bedingungen wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pimecrolimus-Creme/Tacrolimus-Salbe weiterhin als günstig bewertet.“ (siehe auch AWMF-Leitlinie zur Therapie des atopischen Ekzems mit Calcineurininhibitoren)

Eine Anwendung erfolgt 2-mal/Tag bis zum Erhalt eines ruhigen Hautbildes, dann wird diese Behandlung wenn möglich ausgeschlichen.

Das kontaktallergische Analekzem bessert sich unter Allergenkenz rasch. Hier kann häufig auf den Einsatz von steroidhaltigen Externa verzichtet werden. Eine blande Lokalthherapie bessert die Beschwerden.

Literatur

1. Wienert V: Krankheitsbild des Analekzems. *Coloproctology* 2010; 20: 247–250.
2. Amren DP, Anderson AS, Wannamaker LW: Perianal cellulitis associated with group A streptococci. *Am J Dis Child* 1966; 112: 546–552.

3. Wacker J, Hartschuh W: [Differential diagnosis of chronic perianal dermatitis. Premalignant and malignant disorders]. *Hautarzt* 2004; 55: 266–272.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

*Dr. med. Claudia Breitkopf, Münster
claudia.breitkopf@franziskuscarre.de*

Welche systolischen Blutdruckwerte sind für Nicht-Diabetiker angemessen?

Hoher Blutdruck muss behandelt werden! Vor dem Beginn einer Therapie sollte die Diagnose einer manifesten Hypertonie mittels ambulanter Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM) verifiziert werden. Wesentlich ist auch die Motivation der Patienten, eine lebenslange Behandlung zu akzeptieren. Unter diesem Aspekt hat die Frage nach den Ziel-Werten eine hohe Priorität.

Was wissen wir tatsächlich?

1. Eine Erkenntnis aus dem Jahr 1998

Die mit einem enormen logistischen und finanziellen Aufwand durchgeführte HOT (Hypertension Optimal Treatment)-Studie (1) an 18.790 Patienten (50 – 80 Jahre, 53 % Männer, 8 % Diabetiker. Ausgangsblutdruckwerte im Mittel 170/105 mm Hg) aus 26 Ländern zeigte, dass auch durch eine intensive antihypertensive Therapie bei Nicht-Diabetikern die klinisch relevanten Effekte kaum mehr als marginal sind. Große kardiovaskuläre Ereignisse, Herzinfarkte, Schlaganfälle und die kardiovaskuläre Mortalität wurden nicht weiter reduziert, wenn der systolische Blutdruck unter 160 mm Hg gesenkt wurde. Die ur-

sprünglich avisierte Beobachtungszeit von 2,5 Jahren (2) musste im Mittel auf 3,8 Jahre verlängert werden, da einfach zu wenige kardiovaskuläre Ereignisse auftraten. Dass industrienahen Autoren die Ergebnisse anders interpretieren, kann niemanden mehr überraschen.

2. Eine Erkenntnis aus dem Jahr 2000

Bei einer Neubewertung der Daten der Framingham-Studie resultierten alters- und geschlechtsabhängige Schwellenwerte des systolischen Blutdrucks für Nicht-Diabetiker, die erst überschritten werden müssen, damit das Risiko, einen kardiovaskulären oder anderen Tod zu erleiden, für den Patienten zunimmt (3). Berücksichtigt wurden Frauen und Männer zwischen 44 und 74 Jahren. Die Faustregeln für die Berechnung der Schwellenwerte lauten für Frauen: $114 + 5/6$ des Alters und für Männer: $120 + 2/3$ des Alters. Das heißt, dass ein 60-jähriger Mann ohne besondere Komorbidität einen systolischen Blutdruck von 160 mm Hg haben kann, ohne dass sofort pharmakotherapeutisch interveniert werden müsste, wenn keine Beschwerden, z. B. Kopfschmerzen, vorliegen. Nun wurde auch klar, dass durch eine

noch so massive antihypertensive Therapie die Mortalität (und Morbidität) nur relativ geringfügig gesenkt werden kann. Das geht aus allen einschlägigen Studien hervor.

Es irritiert, feststellen zu müssen, dass dieser Artikel in der Hypertonie-Literatur praktisch nicht zitiert wurde – quasi ein »Nonpaper«. Widerlegt wurde er übrigens auch nicht!

3. Unsicherheit bis ins Jahr 2009

Trotz – oder wegen? – vieler sehr komplexer Hypertensionstudien wird noch immer darüber debattiert, ob eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mm Hg oder unter 130 mm Hg mehr nützt oder eher schadet (4). Auch wenn die in verschiedenen internationalen und nationalen Therapierichtlinien definierten Schwellenwerte ein Gefühl der Sicherheit suggerieren – die Datenlage ist mehr als dünn.

4. Was bringt Cardio-Sis Neues?

4.1. Cardio-Sis: Ergebnisse

In die Cardio-Sis-(Studio Italiano Sugli Effetti CARDIOvascolari del Controllo

Tabelle 1: Cardio-Sis (modifiziert nach 5)

Der Blutdruck wurde unter der »üblichen Therapie« im Mittel um 23,5/8,9 mm Hg und unter der »intensiven Therapie« im Mittel um 27,3/10,4 mm Hg gesenkt. Mittlere Differenzen zwischen den Gruppen 3,8/1,5 mm Hg.					
Ereignis	Übliche Therapie (n = 553) %	Intensive Therapie (n = 557) %	ARR %	NNT n	P
Linksventrikuläre Hypertrophie	17,0	11,4	5,6	18	0,013
Sekundärer Endpunkt, prä definiert*	9,4	4,8	4,6	22	0,003
Sekundärer Endpunkt, post hoc definiert**	5,8	3,0	2,8	36	0,027
Einzelaspekte:					
Koronare Revaskularisation	2,7	0,9	1,8	56	0,032
Vorhofflimmern	3,8	1,8	2,0	50	0,044
Herzinfarkt	1,1	0,7	0,4	250	0,52
Schlaganfall oder TIA	1,6	0,7	0,9	111	0,16
Gesamtmortalität	0,9	0,7	0,2	500	0,70

* Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, TIA, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder koronare Revaskularisation

** Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder koronare Revaskularisation

TIA: transitorische ischämische Attacke ARR: absolute Risikoreduktion NNT: number needed to treat

della Pressione Arteriosa Sistolica) Studie wurden 1.111 Nicht-Diabetiker (67 ± 7 Jahre, 59 % Frauen) mit einem systolischen Blutdruck ≥ 150 mm Hg (im Mittel 163/90 mm Hg) und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (z. B. Cholesterolemie ≥ 5,2 mmol/l, HDL-C < 1,0 mmol/l, LDL-C ≥ 3,4 mmol/l, frühere transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall usw.) einbezogen. Randomisiert wurde »übliche Therapie (systolischer RR < 140 mm Hg)« versus »intensive Therapie (systolischer RR < 130 mm Hg)«. Die Antihypertensiva wurden frei nach der individuellen Entscheidung der Ärzte (44 Zentren in Italien) eingesetzt. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) nach zwei Jahren.

Zu Beginn der Studie hatten 21 % der Patienten eine LVH. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Obwohl der Surrogatparameter Blutdruck im Verlauf von zwei Jahren unter der »intensiven Therapie« nur um 3,8/1,5 mm Hg stärker gesenkt wurde als unter der »üblichen Therapie«, wurde der Surrogatendpunkt LVH deutlich reduziert. Von den klinisch relevanten Endpunkten wurden nur koronare Revaskularisation und Vorhofflimmern signifikant vermindert. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es keine wesentlichen Differenzen zwischen den Gruppen. Das war auch

nicht zu erwarten, da die intensivere Blutdrucksenkung vor allem durch den vermehrten Einsatz von Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blockern erzielt wurde.

4.2. Cardio-Sis: Limitation

Die Einschränkungen der Studie können hier nur stichpunktartig wiedergegeben werden

- die Studie war nicht verblindet
- die antihypertensive Therapie war nicht standardisiert
- die linksventrikuläre Hypertrophie ist nur ein Surrogatendpunkt und wurde zudem nur mittels EKG und nicht echokardiografisch ermittelt
- die Studie war nicht gepowert, um den Effekt auf die kardiovaskulären Endpunkte zuverlässig bestimmen zu können, d. h. die Zahl der Patienten war zu gering und die Beobachtungsdauer war zu kurz.

Cardio-Sis: Konsequenzen

Nach Ansicht der Autoren (5) und eines Kommentators (6) ist Cardio-Sis als eine Hypothesen generierende Studie zu betrachten. Der tatsächliche Nutzen hinsichtlich kardio-zerebro-vaskulärer Ereignisse muss in einer umfassenderen Studie evaluiert werden. Eine Notwen-

digkeit einer Neufassung verschiedener kardiologischer Leitlinien folgt aus Cardio-Sis nicht!

Schon aus dem PROCAM-Risiko-Score (7) folgt, dass das zunehmende Lebensalter ein viel höheres Risiko darstellt als der erhöhte systolische Blutdruck.

Literatur

1. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment

FAZIT

Cardio-Sis war eine Anregung, über Grenzwerte des systolischen Blutdrucks bei Nicht-Diabetikern nachzudenken. Die bisherige Datenlage zu diesem Problem ist so mager, dass es dringend erforderlich wird, Studien zu initiieren, die ausreichend groß sind, um den klinisch relevanten Nutzen einer Blutdrucksenkung unter eine bestimmte Grenze zu definieren. Bis dahin bietet der PROCAM-Risiko-Score eine hinreichend Grundlage für eine antihypertensive Therapie.

(HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351: 1755–1762.

2. Hansson L, Zanchetti A: The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study-patient characteristics: randomization, risk profiles, and early blood pressure results. Blood Press 1994; 3: 322–327.

3. Port S, Demer L, Jennrich R et al.: Systolic blood pressure and mortality. Lancet 2000; 355: 175–180.

4. Zanchetti A, Mancia G, Black HR et al.: Facts and fallacies of blood pressure con-

trol in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. J Hypertens 2009; 27: 673–679.

5. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F et al.: Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. Lancet 2009; 374: 525–533.

6. Carlberg B: Time to lower treatment BP targets for hypertension? Lancet 2009; 374: 503–504.

7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen) 2004; Band 31, Sonderheft 4.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben
U_F_Meyer@gmx.de

Dabigatran – ein oraler Thrombinhemmer

Seit April 2008 ist Dabigatran (Pradaxa®), ein oraler direkter Faktor-IIa-Inhibitor, in Deutschland im Handel. Die Zulassung bezieht sich auf die Primärprävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Die zulassungsrelevanten Studien wurden schon früher beschrieben (1).

Die praktische Anwendung von Dabigatran ist im Vergleich zu Heparin oder Phenprocoumon (Falithrom®, Marcumar® usw.) relativ einfach. Es kann oral gegeben werden, die Dosierung ist unabhängig von der Körpermasse, eine Kontrolle der Thrombozytenzahl und der Thromboplastinzeit („Quick“) ist nicht notwendig. Es ist daher naheliegend und zweckmäßig, weitere Indikationen zu erschließen.

Über den Nutzen von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (Coumadin®) bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Reduzierung der Häufigkeit von Schlaganfällen haben wir kürzlich berichtet (2).

Jetzt erschien die RE-COVER-Studie (3), in der Dabigatran zur Behandlung akuter venöser Thromboembolien doppelblind gegen Warfarin auf Nicht-Unterlegenheit (Tabelle 1) geprüft wurde.

Das Ziel der Studie wurde erreicht: Dabigatran ist bei der Behandlung venöser Thromboembolien so wirksam wie Warfarin. Das Sicherheitsprofil beider Substanzen ist ähnlich. Blutungen traten unter Dabigatran etwas seltener auf als unter Warfarin.

Die in der Studie verabreichten 150 mg 2-mal/Tag, sind als Tablettenstärke noch

nicht im Handel. Würde man 2 x 2 Tbl. a 75 mg verabreichen, betrügen die Tagestherapiekosten zur Zeit 14,24 Euro. 2 x 110 mg schlagen mit 7,12 Euro zu Buche. Eine Tablette Phenprocoumon als Generikum kostet demgegenüber zur Zeit nur 57 Cent. Andererseits entfallen bei Dabigatran die Laborkosten, die erneute Konsultation des Arztes und der in Geldwert schwer anzugebende Aufwand

Tabelle 1: RE-Cover (modifiziert nach 3)

2.539 Patienten (55 ± 16 Jahre, 42 % Frauen) mit akuter tiefer Beinvenenthrombose (69 %) oder Lungenembolie (21 %) oder mit beiden Diagnosen (10 %) wurden initial über 8 bis 11 Tage parenteral antikoaguliert (unfraktioniertes Heparin i.v. oder niedermolekulares Heparin s.c.) und dann randomisiert: Dabigatran (150 mg zweimal täglich) versus Warfarin (dosisadjustiert auf INR von 2,0 bis 3,0) über 6 Monate. Primärer Endpunkt: Erneute symptomatische objektiv gesicherte Thromboembolie oder damit im Zusammenhang stehender Todesfall. Sicherheitsendpunkte: Blutungen, akute koronare Syndrome, Leberfunktionstests.			
Ereignis	Warfarin (n = 1.265) %	Dabigatran (n = 1.274) %	Unterschied
Thromboembolie oder Tod	2,1	2,4	n. s.
Symptomatische tiefe Venenthrombose	1,4	1,3	n. s.
Symptomatische nicht tödliche Lungenembolie	0,6	1,0	n. s.
Zusammenhängende Todesfälle	0,2	0,1	n. s.
Blutungen, groß	1,9	1,6	n. s.
B., groß oder klein (aber klinisch relevant)	8,8	5,6	signifikant
B., total	21,9	16,1	signifikant
Akutes koronares Syndrom	0,2	0,4	n. s.
Studienabbruch wegen Nebenwirkungen	6,8	9,0	p = 0,05

Hinsichtlich der Leberfunktionstests gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen.
n.s.: nicht signifikant INR: international normalized ratio

FAZIT

Dabigatran ist bei akuter venöser Thromboembolie nach den bisher vorliegenden Daten so wirksam und sicher wie Warfarin. Ein Labormonitoring ist

nicht erforderlich. Die neue Form der Prophylaxe ist hinsichtlich der Arzneimittelkosten deutlich teurer.

für den Patienten durch den erneuten Arztbesuch.

Literatur

1. Bauersachs RM: Rivaroxaban und Dabigatran – ein Fortschritt in der oralen

Antikoagulation. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2009; 36: 61–65.

2. Meyer FP: Orale Antikoagulation mit Dabigatran bei Vorhofflimmern. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 32–33.

3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Groß Rodensleben

U_F_Meyer@gmx.de

Der Stellenwert der Elektrokrampftherapie – heute

Hintergrund

Die Elektrokrampftherapie (EKT) wurde in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen eingeführt. Bedingt durch die damalige Technik (ohne Anästhesie und Muskelrelaxation) wurde die Behandlung von den Betroffenen jedoch oft als sehr unangenehm, ja bedrohlich empfunden und ging mit teilweise schweren Nebenwirkungen einher. Parallel zum Aufkommen der Psychopharmaka ab den 1950er Jahren nahm daher die Bedeutung der EKT in den folgenden Jahrzehnten ab (1). Durch die verbesserte Methodik und Forschung in den letzten Jahrzehnten gewinnt die EKT jedoch heute wieder zunehmend an Bedeutung (2). Dies zeigt nicht zuletzt die große Anzahl auch hochrangig publizierter Arbeiten zu diesem Thema.

Heutzutage ist die EKT eine gut verträgliche Behandlungsmethode mit hoher Effektivität und günstigem Kosten-Nutzen-Profil (1). Dennoch bestehen – nicht zuletzt gefördert durch unsachgemäße Berichterstattung der Medien – Vorbehalte gegen die EKT, welche auf dem Boden der vorliegenden Daten heutzutage kaum mehr haltbar sind (1).

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2007 (2) wird über eine Ansprechquote

auf EKT von 75 % berichtet. Die EKT ist signifikant wirksamer in der Behandlung depressiver Erkrankungen als simulierte EKT. Auch im Vergleich zu rein medikamentöser antidepressiver Behandlung zeigt sich die EKT als effektiver (3).

Indikation/Kontraindikation

Klassische Indikationen für EKT sind gemäß der American Psychiatric Association (APA) die uni- oder bipolare „große“ Depression (major depression), welche nicht ausreichend auf die medikamentöse Behandlung anspricht, Unverträglichkeit der Medikation (z. B. unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Kontraindikationen), Wunsch nach rascher Besserung (z. B. bei psychotischen Symptomen, Suizidalität), Katatonie, klinisch relevante Dehydrierung oder Mangelernährung sowie positive Vorerfahrungen mit EKT. Ferner kann die EKT bei Manie sowie schizophreniformer oder schizoaffektiver Erkrankung angewandt werden [APA, zitiert nach: (2;4) Insbesondere bei psychotischer Depression hat die EKT Vorteile gegenüber der alleinigen antidepressiven Medikation. Ältere Patienten sprechen besonders gut auf EKT an (2). Die Entscheidung für die EKT sollte in Abhängigkeit von Schwere und Dauer der Depression, der Wahrscheinlichkeit der Wirkung von alternati-

ven Behandlungsmöglichkeiten und vom Wunsch des Patienten erfolgen (2).

Es bestehen keine absoluten Kontraindikationen gegen die EKT. Sie wird insgesamt als ein Verfahren mit geringem Risiko eingeschätzt. Allerdings gibt es Einflussfaktoren, welche mit einem schlechteren Ansprechen auf die EKT einhergehen. Hierzu gehören eine lange Dauer der depressiven Episoden, Nichtansprechen auf die Medikation oder psychiatrische Komorbidität (z. B. Persönlichkeitsstörungen) (2). Diese Faktoren haben allerdings auch auf andere Verfahren der Depressionsbehandlung einen ungünstigen Einfluss. Organische Vorerkrankungen können das Risiko der EKT erhöhen. So ist zwar die Gefahr kardialer Nebenwirkungen insgesamt gering. Jedoch haben Patienten mit instabiler kardialer Vorerkrankung (z. B. instabile Angina pectoris, Arrhythmien, Herzinsuffizienz) ein erhöhtes UAW-Risiko (4). Auch neurologische Erkrankungen (z. B. kürzlich stattgehabte cerebrale Einblutung oder Schlaganfall, erhöhter Hirndruck) können mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Bei Patienten mit vaskulären Läsionen und intrakraniellen Raumforderungen sollte vor Durchführung der EKT ein neurologisches oder neurochirurgisches Konsil eingeholt werden. Bei klinischen

Hinweisen sollte vor Durchführung der EKT eine cerebrale Bildgebung erfolgen, um erhöhten Hirndruck auszuschließen (4).

Die EKT kann prinzipiell auch bei älteren Menschen sicher durchgeführt werden. Auch Herzschrittmacher oder implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren stellen keine Kontraindikationen dar. Eine Antikoagulation bis zu einer INR von 3,5 geht nicht mit erhöhtem Risiko einher. Die Anwendung in der Schwangerschaft ist unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen und unter Hinzuziehung eines Geburtshelfers ebenfalls möglich (2;4).

Durchführung

Die Ansprechquoten sind je nach angewandter Technik unterschiedlich (20–80 %). Es besteht ein Zusammenhang zwischen Elektrodenlokalisation und verabreichter elektrischer Ladung (Dosierung, bezogen auf die individuelle Krampfschwelle) einerseits und Wirkung und Nebenwirkungen der EKT andererseits. Die bilaterale Stromzufuhr scheint etwas wirksamer als die unilaterale zu sein. Dafür ist die unilaterale Elektrodenplatzierung mit weniger kognitiven Nebenwirkungen assoziiert (2;3). Üblicherweise werden die Elektroden bilateral, rechts-unilateral oder bifrontal angelegt. Die rechts-unilaterale und bifrontale Elektrodenlokalisationen haben weniger Nebenwirkungen als die bilaterale. Die bilaterale Elektrodenplatzierung wird hingegen z. B. dann bevorzugt, wenn eine rasche Verbesserung angestrebt wird oder wenn die anderen Varianten zuvor einen nicht ausreichenden Effekt gezeigt haben. Die Dosis muss ausreichend hoch sein, um einen cerebralen Krampfanfall auszulösen und wird individuell ermittelt (2).

Manche Medikamente können mit der EKT interagieren in dem Sinne, dass sie die Krampfschwelle erniedrigen oder erhöhen, so zum Beispiel Theophyllin oder Antikonvulsiva. Derartige Medikamente sollten – soweit möglich – vor Durchführung der EKT reduziert oder abgesetzt werden (2). Antidepressiva können parallel zur EKT eingesetzt werden und

sollen das Risiko eines Rückfalls nach Beendigung der EKT-Behandlung vermindern (2;5).

Die EKT wird unter Vollnarkose durchgeführt. In der Regel werden die Patienten nicht intubiert, sondern über eine Maske mit sauerstoffangereicherter Luft bis zum Ende der Relaxation beatmet. Der Einsatz von Muskelrelaxantien verhindert die anfallstypischen tonisch-klonischen Muskelkontraktionen und die damit einhergehenden Komplikationen (2). Während der EKT wird ein Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet, um die Anfallsaktivität und -dauer zu dokumentieren. Ferner wird die motorische Aktivität in einer Extremität, welche durch Abbinden nicht mit Muskelrelaxans versorgt wurde, beobachtet. Sauerstoffsättigung und Herzrhythmus werden überwacht (2).

In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und vom Eintritt der Besserung werden üblicherweise innerhalb eines EKT-Zyklus insgesamt sechs bis zwölf EKTs durchgeführt (3 pro Woche). Wirkung und Nebenwirkungen der EKT sollten sorgfältig beobachtet werden, wobei auch Skalen zum Einsatz kommen können (2).

Nebenwirkungen:

Typische Nebenwirkung der EKT sind kognitive Defizite, welche häufiger auftreten als unter simulierter EKT oder unter alleiniger Pharmakotherapie (3). An vorübergehenden kognitiven Nebenwirkungen werden typischerweise anterograde Amnesien sowie postiktale Desorientiertheit bis hin zum Delirium beobachtet. Anhaltende Krampfanfälle sind selten (2). Retrograde Amnesie ist die häufigste längerfristige Nebenwirkung der EKT. Dabei sind autobiographische Daten weniger betroffen. Die Erholung des Gedächtnis nach einigen Monaten kann in seltenen Fällen unvollständig bleiben (2). Vorbestehende kognitive Defizite sowie höheres Alter sind Risikofaktoren für Amnesie (2). Die kognitiven Nebenwirkungen sind abhängig sowohl von der Methode (höhere NW-Rate unter bilateraler Elektrodenlokalisation) als auch von der Behandlungsfrequenz

(höhere NW-Rate bei höherer Behandlungsfrequenz) und der Höhe des elektrischen Stimulus (höhere NW-Rate bei höherer Dosis) (3). Anhaltende Asystolie, symptomatische Bradykardie, kardiale Ischämie und anhaltende Blutdruckerhöhung werden gemäß den gängigen Empfehlungen behandelt (4).

Kopfschmerzen, welche nach der EKT auftreten, können mit gängigen Analgetika (z. B. Ibuprofen) behandelt werden. Weitere Nebenwirkungen der EKT umfassen Muskelschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit. Eine strukturelle Schädigung des Gehirns konnte bislang nicht nachgewiesen werden (2;4).

Weiterbehandlung

Die meisten Patienten, welche auf EKT gut angesprochen haben, aber keine Erhaltungstherapie bekamen, erleiden innerhalb der ersten 24 Wochen nach Beendigung der EKT einen Rückfall. Risikofaktoren für einen Rückfall sind weibliches Geschlecht, Fehlen psychotischer Symptome vor Behandlung, initial höhere Depressivität sowie früheres Nichtansprechen auf Medikamente (5).

Eine Behandlung mit Nortriptylin und insbesondere eine Kombination von Nortriptylin und Lithium verringern die Rückfallwahrscheinlichkeit auf bis zu 39 % (5). Die Erhaltung-EKT (anfangs wöchentlich, dann zweiwöchentlich, schließlich monatlich) zeigt ähnliche Ergebnisse wie eine Kombination aus Nortriptylin und Lithium. Das Nebenwirkungsspektrum ist, wie zu erwarten unterschiedlich, und bietet Möglichkeit zu individueller Behandlung (6).

Sowohl die medikamentöse Erhaltungstherapie als auch der Einsatz der EKT sind zwar effektiv, können aber Rückfälle nicht vollständig verhindern. Mögliche Strategien zur Optimierung der Ergebnisse könnten eine ausschleichende Beendigung der EKT über einige Wochen oder der Beginn der antidepressiven Pharmakotherapie bereits während des EKT-Zyklus sein (5).

Zusammenfassung

Die EKT gilt insgesamt als relativ sichere Behandlungsmethode bei schweren psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Suizidalität, Katatonie und Manie. Absolute Kontraindikationen bestehen nicht. Auch in der Schwangerschaft, wo der Einsatz einer längerfristigen Medikation z. B. mit Antidepressiva kritisch hinterfragt werden muss, kann die EKT sicher angewandt werden. Ein erhöhtes Risiko besteht z. B. bei instabilen Herzerkrankungen wie Ischämie oder Arrhythmie, bei neurologischen Erkrankungen wie kürzlich stattgehabter cerebraler Einblutung oder Schlaganfall sowie bei erhöhtem intrakraniellen Druck und manchen Lungenerkrankungen. Durch gründliche Anamneseerhebung und internistisch-neurologische Untersuchung werden die Indikation gestellt und Kontraindikationen erkannt. Bei bekannten Vorerkrankungen muss individuell vorgegangen werden.

Literatur

1. Brakemeier E-L, Bajbouj M: Elektrokonvulsionstherapie (EKT). In: Bschor T (Hrsg.): *Behandlungsmanual therapieresistente Depression*. Stuttgart: W. Kohlhammer Verlag, 2008; 197–239.
2. Lisanby SH: Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 2007; 357: 1939–1945.
3. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 799–808.
4. Tess AV, Smetana GW: Medical evaluation of patients undergoing electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 2009; 360: 1437–1444.
5. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH et al.: Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1299–1307.

6. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G et al.: Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multi-site study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1337–1344.

Interessenkonflikte

U. K.: Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint

T. B.: Der Autor hat Vortragshonorare der Firmen Lilly, Esparma, Sanofi, Aventis, Boehringer-Ingelheim, GSK sowie Kongressunterstützung der Firmen Lilly und Servier erhalten.

Ursula Köberle und Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor
bschor@schlosspark-klinik.de

FAZIT

Dank verbesserter Narkoseverfahren gilt heutzutage die EKT als sichere Behandlungsmethode, insbesondere bei schweren psychiatrischen Erkrankungen. Sie

führt häufig zu einer raschen Besserung und weist ein günstiges gesundheitsökonomisches Profil auf. Absolute Kontraindikationen bestehen nicht. Häufigste

Nebenwirkung sind kognitive Defizite, welche sich zum Teil durch Änderung der Methode vermeiden lassen.

Pharmakotherapie von Angsterkrankungen

Klinik von Angsterkrankungen

Mit einer Lebenszeitprävalenz von über 20 % gehören Angsterkrankungen neben affektiven Störungen und substanzgebundenen Störungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen des Erwachsenenalters. Eine (verkürzte) Darstellung der klinischen Symptomatik der spezifischen Angsterkrankungen findet sich in Tabelle 1. Nach Ausschluss von anderen somatischen oder psychischen Störungen darf die Diagnose gestellt werden, wenn der Betroffene durch die Symptomatik (oder deren Folgen) beeinträchtigt ist. Angsterkrankungen sind

häufig komorbide (z.B. affektive Störungen, Substanzgebundene Störungen oder auch andere Angsterkrankungen), so dass eine adäquate Erkennung und gegebenenfalls spezifische Behandlung dieser Begleiterkrankungen wichtig ist. So sollte z. B. eine Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit vor einer spezifischen Angsttherapie behandelt werden.

Allgemeine Therapieempfehlungen

Jeder Patient mit einer Angsterkrankung sollte ein Minimum an Psychoedu-

kation zu Angst, Angsterkrankungen, Behandlungsmöglichkeiten sowie empfehlenswerten bzw. schädlichen Verhaltenweisen (Vermeidung) erhalten. Daneben können Entspannungsverfahren aber auch Ausdauertraining und Sport hilfreich sein. Therapie der ersten Wahl sind Psychotherapie, d.h. kognitive Verhaltenstherapie und Psychopharmakotherapie. Obwohl die Effektstärken vergleichbar sind, gibt es Hinweise für eine langfristige Überlegenheit der Psychotherapie. Für die Kombination aus Pharmakotherapie plus Verhaltenstherapie gibt es Hinweise für eine kurz- bis

mittelfristige Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie, zumindest bei der Panikstörung (1) und inzwischen auch der sozialen Phobie (2). Methodisch hochwertige Vergleichsstudien sind jedoch rar und inzwischen übersteigt in manchen Bereichen die Anzahl der Metaanalysen die Zahl der Originalstudien. Zu Details der Psychotherapie sei an dieser Stelle aus Platzgründen auf die entsprechenden Leitlinien der Fachgesellschaften hingewiesen z. B. <http://www.klinische-psychologie-psychotherapie.de/leitlinien.html>, http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_list.htm.

Substanzgruppen und Substanzen

Trotz der guten und nachhaltigen Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie bei Patienten mit Angsterkrankungen stellt, abgesehen von der spezifischen Phobie, die Pharmakotherapie eine wichtige Therapieoption dar. Als Mittel der ersten Wahl werden derzeit Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin Rückaufnahme Inhibitoren (SSRI) z. B. Citalopram, Escitalopram oder Paroxetin, der selektiven Serotonin und Noradrenalin Rückaufnahme Inhibitoren (SNRI, Venlafaxin, Duloxetin) sowie der Calcium-Kanal-Blocker Pregabalin (nur generalisierte Angststörung) angesehen. Diese Empfehlungen gründen sich auf Ergebnisse aus randomisierten, plazebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit, der Verträglichkeit und möglichen Nebenwirkungen. Letztere sind, insbesondere aufgrund der Abhängigkeitsentwicklung auch der Grund, weshalb die rasch und i. d. R. gut anxiolytischen Benzodiazepine nicht als Mittel der ersten Wahl angesehen werden. Eine detaillierte Darstellung findet sich in den entsprechenden Empfehlungen (3;4) und Leitlinien (5). Evidenzbasierte S3 Leitlinien für den deutschen Sprachraum werden derzeit erstellt.

Zu Beginn der Behandlung mit einem SSRI oder einem SNRI kann es zu Übelkeit, Unruhe, Schlafstörungen oder Kopfschmerzen kommen, die sich in der Regel wieder zurückbilden. Eine langsa-

Tabelle 1: Klinische Symptomatik von Angststörungen (nach ICD-10 bzw. DSM-IV)

Panikstörung	Wiederholt, unerwartet auftretende Panikattacken, die i. d. R. innerhalb von wenigen Minuten ein Maximum erreichen und Verhaltensänderung aufgrund der Panikattacken.
Generalisierte Angststörung	Übermäßige Angst und Sorge (furchtsame Erwartung) bezüglich mehrerer alltäglicher Ereignisse oder Tätigkeiten (Leistung, Unfall, Krankheit, Versagen), verbunden mit körperlichen oder psychischen Symptomen von Angst.
Posttraumatische Belastungsstörung	In der Folge eines schweren traumatischen Ereignisses (Überfall, Vergewaltigung, Folter): Wiedererleben (Alpträume, Flashbacks (Rückblende wie im Film)), Vermeidung von Situationen, die an das Ereignis erinnern und Symptome erhöhten Arousal (wörtlich übersetzt „Erregung“ z. B. in Form von Schlafstörungen, Reizbarkeit oder Wutausbrüche, Konzentrationsstörungen, übermäßiger Wachheit oder erhöhter Schreckhaftigkeit).
Agoraphobie	Angst und Vermeidung von Situationen, in denen eine Flucht schwierig oder Hilfe nicht jederzeit verfügbar ist (öffentliche Verkehrsmittel, Menschenmenge, enge Räume oder große freie Flächen, Angst, weit weg von zu Hause oder in einem Krankenhaus zu sein)
Soziale Phobie	Angst und Vermeidung von sozialen- oder Leistungssituationen
Spezifische Phobie	Angst und Vermeidung von spezifischen Situationen oder Objekten. Vier Typen: Tier-, Umwelt, Blut-Spritzen-Verletzungs- und situativer Typ

mere Aufdosierung als in der Depressionsbehandlung wird empfohlen, da insbesondere Patienten mit Panikattacken in der Vorgeschichte ansonsten eine Verschlechterung der Angst erleben können. Sexuelle Funktionsstörungen (verminderte Libido, Erektions- oder Ejakulationsstörungen) können einen Substanzwechsel notwendig machen. Der Patient muss über die Wirklatenz von 2 – 4 Wochen informiert werden und darf keinen sofortigen anxiolytischen Effekt erwarten. In der Regel wird bei Response und Verträglichkeit eine Behandlungsdauer von 12 Monaten empfohlen, um dann ein langsames Ausschleichen vorzunehmen. Klinisch muss (mit dem Patienten) entschieden werden, ob eine längerfristige Pharmakotherapie sinnvoll ist.

Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI, früher als trizyklische Antidepressiva bezeichnet) wie z. B. Imipramin oder Clomipramin sind vergleichbar wirksam wie SSRI oder SNRI, werden aber aufgrund von Nebenwirkungen inzwischen als Mittel der zweiten Wahl angesehen. Der reversible MAO-Hemmer Moclobemid ist zur Behandlung der sozialen Phobie zugelas-

sen. Im klinischen Alltag hat sich die Substanz jedoch nicht bewährt.

Das Antiepileptikum Pregabalin ist inzwischen auch zur Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. Es hat einen etwas schnelleren Wirkeintritt als Antidepressiva, und zumindest bisher gibt es keine Hinweise für die Gefahr einer Gewöhnung oder Abhängigkeitsentwicklung. Da auch das Nebenwirkungsspektrum sich von dem der Antidepressiva unterscheidet, stellt es eine gute Alternative, z. B. auch bei sexuellen Funktionsstörungen dar.

Benzodiazepine haben eine rasche anxiolytische Aktivität, sie sollten jedoch aufgrund von Nebenwirkungen (Abhängigkeit, Sedierung, kognitiver Beeinträchtigung) nur in besonderen Ausnahmefällen und kurzfristig in der Pharmakotherapie von Angsterkrankungen angewendet werden.

Für die Anwendung von Neuroleptika in der Pharmakotherapie von Angsterkrankungen gibt es bisher keine hinreichende Studienevidenz, auch wenn z. B. die i. m. Gabe von Fluspirilen weit verbreitet war. Erste Studien wurden in der jüngsten

Tabelle 2: Aktueller Zulassungsstatus von Medikamenten in der Therapie von Angsterkrankungen (Deutschland)

Substanz	Dosierung	Panikstörung	GAS	PTBS	Soziale Phobie
Paroxetin	20- 50 mg	X	X	X	X
Escitalopram	10- 20 mg	X	X		X
Citalopram	20- 60 mg	X			
Venlafaxin ret.	75-225 mg	X	X		X
Duloxetin	60-120 mg		X		
Clomipramin	75-150 mg	X			
Moclobemid	300-600 mg				X
Buspiron	15- 60 mg		X		
Pregabalin	150-600 mg		X		

Legende: X – zugelassen; Panikstörung – Panikstörung mit/ohne Agoraphobie; GAS – Generalisierte Angststörung; PTBS – Posttraumatische Belastungsstörung

Vergangenheit mit neuen, sogenannten atypischen Neuroleptika auch bei Patienten mit Angsterkrankungen durchgeführt, so dass das Risiko-Nutzen-Profil von Neuroleptika in der Behandlung von Angsterkrankungen möglicherweise neu eingeschätzt werden muss.

Buspiron, ein Azapiron wirkt als 5-HT_{1A}-Agonist und ist zur Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. Es hat sich im klinischen Alltag nicht wirklich bewährt, und es gibt z. B. auch Hinweise dafür, dass es weniger gut wirksam ist als Venlafaxin.

Auch wenn Beta-Blocker in der Vergangenheit häufig in der Behandlung von Angsterkrankungen angewendet wurden, sind diese nicht anxiolytisch wirksam, vielmehr reduzieren sie nur die vegetativen Korrelate von Angst (Schwitzen, Tremor, Tachykardie) und sollten daher allenfalls bei sonst nicht adäquat behandelbaren spezifischen Phobien verwendet werden.

Auch mit anderen nicht explizit zur Therapie von Angststörungen zugelassenen Medikamenten wurden positive Effekte in Fallserien oder auch einzelnen plazebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit Angsterkrankungen beschrieben. Dies trifft z. B. auf andere neuere Antidepressiva (Mirtazapin, Reboxetin) aber auch auf Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproinsäure, Gabapentin, Vigabatrin) oder auch Antihistaminika (Hydroxyzin) zu.

Eine ausführliche Darstellung von Nebenwirkungen, Kontraindikationen und

Wechselwirkungen würde den Rahmen dieses Beitrages sprengen, so dass auf die entsprechenden Fachinformationen oder ausführlichere Artikel (1;3–5) verwiesen werden muss.

Literatur

1. American Psychiatric Association (APA): Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2. Aufl.; Washington D.C.: American Psychiatric Association (APA), 2009.
2. Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR et al.: A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 2010; 67: 286–295.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Oktober 2003; Band 30, Sonderheft 4.
4. Angst-, Panik- und Zwangsstörungen. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl., Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009; 395–406.
5. Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revisi-

on. World J Biol Psychiatry 2008; 9: 248–312.

Interessenkonflikte

Innerhalb der letzten 5 Jahre erhielt der Autor Forschungsförderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, die Europäische Union (FP6) und Lundbeck sowie Vortagshonorare von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co, Lundbeck, Pfizer, Wyeth und UCB. Die Durchführung einer Sommerschule wurde unterstützt von der Europäischen Union (FP6), der Berlin Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, dem Boehringer Ingelheim Fonds sowie der Eli Lilly International Foundation.

Prof. Dr. med. Andreas Ströhle, Berlin
 Andreas.Stroehle@Charite.de

FAZIT

Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin- (z. B. Citalopram, Escitalopram oder Paroxetin) bzw. Serotonin- und Noradrenalin Rückaufnahme Inhibitoren (Venlafaxin, Duloxetin) werden derzeit als Medikamente der ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung von Angsterkrankungen angesehen. Pregabalin, ein Calcium-Kanal-Blocker ist aufgrund seines Wirk- und Nebenwirkungsprofils eine interessante Alternative, jedoch nur zur Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. Auch wenn manche Patienten sehr gut von einer Pharmakotherapie profitieren, müssen alle Patienten mit einer Angsterkrankung eine adäquate Psychoedukation erhalten. Darüber hinaus ist die kognitive Verhaltenstherapie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Pharmakotherapie, die Therapie der ersten Wahl bei Menschen mit Angsterkrankungen.

Die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie – heute

Einleitung

Unter einer Polyneuropathie (PNP) leiden 30 % der Patienten mit einem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und 13% der Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz (1) (Ziegler et al. 2008). Pathogenetisch handelt es sich um subklinisch ablaufende oder klinisch manifeste periphere Nervenaffektionen, bei denen andere Ursachen weitgehend ausgeschlossen sind. Man unterscheidet die symmetrischen von den fokalen und multifokalen (Poly-) Neuropathien. Symmetrisch verteilt sind die distale sensible und sensomotorische PNP, die symmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten und die autonome Neuropathie. Fokale, teilweise auch multifokale Krankheitsbilder umfassen Hirnnerven-Polyneuropathie, Mononeuropathie des Stammes und der Extremitäten und asymmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten. Die diagnostischen Kriterien der unterschiedlichen Verlaufsformen der peripheren diabetischen Neuropathie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Für die Erkennung und die Quantifizierung der am häufigsten vorkommenden

symmetrischen sensomotorischen PNP haben sich zwei sehr einfache Score-Systeme, der Neuropathie Symptom Score (NSS) und der Neuropathie Defizit Score (NDS) gut bewährt. Mit einem Reflexhammer überprüft man beidseits den Achilles-Sehnen-Reflex, mit einer 128 Hz-Stimmgabel die Vibrationswahrnehmung und mit einem 10 g-Monofilament das Druck- und Berührungsempfinden. Nur für spezielle Fragestellungen kommen Elektroneurographie, Vibratometrie und quantitative sensorische Testung, in Einzelfällen die Nerven- oder Muskelbiopsie, zur Anwendung.

Prävention

Die Pathomechanismen der Nervenschädigung sind nicht ausreichend bekannt. Zweifelsfrei spielt die Hyperglykämie eine Rolle. Bisher konnten keine medikamentösen Therapiekonzepte zur Vorbeugung der diabetischen Neuropathie entwickelt werden. Bei Typ-1-Diabetikern scheint eine über Jahre andauernde Verbesserung der Stoffwechseleinstellung auf normnahe Werte zu einer signifikanten Reduktion polyneuropathischer Symptome zu führen (3) (Luft 2008).

Für einen günstigen Effekt der optimierten Stoffwechseleinstellung bei Typ-2-Diabetes spricht nur die japanische KUMAMOTO-Studie (4) (Shichiri et al. 2000), die in Verlaufsstudien in westlichen Ländern nicht bestätigt werden konnte. Auch die ADVANCE-Studie (5), in die Typ-2-Diabetiker mit einer mittleren Krankheitsdauer von 8 Jahren eingeschlossen wurden, zeigte, dass eine intensive Stoffwechselbehandlung die weitere Verschlechterung einer bereits bestehenden PNP nicht zu verhindern vermag.

Behandlungsoptionen

Da die pathogenetisch orientierten Behandlungsmöglichkeiten bei diabetischer PNP bisher sehr gering sind, spielen symptomatische Behandlungsstrategien die entscheidende Rolle. Für sie gibt es auch eine bessere Datenlage. Eine eher unterschätzte Bedeutung haben die nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien einzelner Verlaufsformen der peripheren diabetischen Neuropathie (2) (Neundörfer und Haslbeck 2008)

Verlaufsform	Diagnosekriterien
Subklinische Neuropathie	Pathologische quantitative neurophysiologische Tests (Vibratometrie, quantitative Thermästhesie, Elektroneurographie), keine Beschwerden, keine pathologischen klinischen Befunde
Chronisch-schmerzhaftes Neuropathie (häufig)	Schmerzhaftes Symptomatik in Ruhe (symmetrisch und nachts zunehmend); brennende, stechende und/oder einschießende Schmerzen; unangenehmes Kribbeln Sensibilitätsverlust unterschiedlichen Ausmaßes und/oder bds. reduzierte Muskeleigenreflexe
Akut-schmerzhaftes Neuropathie (eher selten)	Symmetrische Schmerzen an den Beinen und evtl. im Stammbereich stehen im Vordergrund Hyperästhesie kann zusätzlich bestehen Assoziation mit Beginn einer Intensivierung der Insulintherapie („Insulin-Neuritis“) ist möglich Geringe Sensibilitätsstörungen an den unteren Extremitäten oder normaler neurologischer Untersuchungsbefund
Schmerzlose Neuropathie	Fehlende Symptome bzw. Taubheitsgefühl und/oder Parästhesien Reduzierte oder fehlende Sensibilität Fehlende Muskeleigenreflexe (insbesondere Trizeps-surae-Reflexe)
Diabetische Amyotrophie	Progredienter, zumeist asymmetrischer Befall der proximalen Oberschenkel- und Beckenmuskulatur mit Schmerzen und Paresen
Langzeitkomplikationen der distal-symmetrischen Polyneuropathie	Neuropathische Fußläsionen wie Fußulzera Diabetische Osteoarthropathie (sog. Charcot-Fuß) Nicht-traumatische Amputation

Pathogenetisch orientierte Behandlungsmöglichkeiten:

- **Reduktion der Risikofaktoren:** Es ist bisher nicht bewiesen, dass Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, Nikotin- und Alkoholabusus eine wesentliche pathogenetische Rolle für die Entwicklung der diabetischen Neuropathie spielen. Dennoch sollten diese Risikofaktoren minimiert werden, um das hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten zu vermindern.
- **Antioxidantien:** Da oxidativer Stress die Nerven schädigt, hat man experimentell und klinisch Antioxidantien eingesetzt. Die Erfahrungen mit alpha-Liponsäure werden sehr unterschiedlich beurteilt. Die kontrollierte NATHAN-1-Studie, in der 600 mg alpha-Liponsäure tägl. oral über vier Jahre an Diabetespatienten im frühen Stadium einer peripheren Polyneuropathie erprobt wurde, erbrachte keinen signifikanten Effekt. (6) (Ziegler et al. 2006).
- **ACE-Hemmer:** Kleinere Studien mit diesen Präparaten haben günstige Effekte gezeigt. Eine große Studie wird sich aber nicht mehr realisieren lassen, weil die Anwendung von ACE-Hemmern bei Diabetespatienten zur Behandlung des Hypertonus und der

diabetischen Nephropathie zur Standardtherapie gehört.

Alle sonstigen Stoffgruppen (z. B. Aldose-Reduktase-Hemmer, Peptid C, NGF), die für diesen Zweck getestet wurden, haben wegen der Nebenwirkungen oder Unwirksamkeit keine dauerhafte praktische Anwendung gefunden.

Symptomatische Behandlungen (siehe auch Tabelle 2)

Jeder 2. bis 4. an einer Polyneuropathie leidende Diabetespatient klagt über oftmals quälende Schmerzen brennenden, stechenden oder einschießenden Charakters. Auch konstante Dauerschmerzen oder unangenehme Kribbel-Parästhesien werden geschildert. Die verschiedenen Leitlinien empfehlen die Anwendung von Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opiaten jeweils einzeln oder in Kombination miteinander. Antidepressiva sollen dabei das zentrale Schmerzerleben reduzieren. Opiate wie auch einige Antikonvulsiva beeinflussen die Schmerzvermittlung von der Peripherie zum ZNS.

– **Antidepressiva:** Am längsten verwendet werden die trizyklischen Antidepressiva (neuere Nomenklatur NSMRI) von denen Amitriptylin, Clo-

mipramin, Trimipramin und Imipramin in Deutschland verfügbar und zur Schmerztherapie zugelassen sind. Ein günstiges Wirkungsprofil reflektieren die Werte für NNT (number of patients needed to treat) von 2 und NNH (number needed to harm) von ca. 15. Am häufigsten wird Amitriptylin in einer Dosis von 75 mg/Tag eingesetzt. Zu beachten ist allerdings der schlaffördernde Effekt, der auch bei Trimipramin ausgeprägt ist. Es empfiehlt sich also eine abendliche Verabfolgung. Imipramin und Clomipramin sollten hingegen wegen ihres aktivierenden Potentials morgens gegeben werden. Nachteilig ist der anticholinergische Effekt, der eine Kontraindikation bei Prostatahyperplasie begründet. NSMRI (Trizyklika) können auch das QT-Intervall verlängern, was ihre Anwendung bei kardiologischen Erkrankungen und kardialer autonomer diabetischer Neuropathie deutlich einschränkt.

Eine teure Alternative stellt der Serotonin/Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (SNRI) Duloxetin dar. Für eine Dosis von 1-mal 60 mg wurde eine NNT von etwa 6 und eine NNH von 18 ermittelt. Bei 2-mal 60 mg/Tag fallen NNT auf 5 aber die NNH auch auf 9 ab. Studien zum direkten Wirkungsvergleich mit NMSRI fehlen freilich. Wir-

Tabelle 2: verfügbare und zugelassene Medikamente zur Schmerztherapie (nach (3, 7))

Medikament/ Maßnahme	NNT (NNH)	Startdosis (mg)	Wirksame Dosis	Einnahmezeitpunkt	Halbwertszeit (Std.)
Amitriptylin	2 (15)	25	75–100	0–0–1	21
Trimipramin	s.o.	25	50–150	0–0–1	23
Clomipramin	s.o.	25	100–200	1–0–0	21
Imipramin	s.o.	10–25	75–150	1–0–1	12
Duloxetin	5 (9–18)	30–60	60–120	1–0–0(1)	13
Carbamazepin	2–3 (22)	100–200	200–600	1–0–1	15
Gabapentin	4 (18)	300–900	1200–2400	1–1–1	7
Pregabalin	4 (ca.18)	150	150–600	1–0(1)–1	6
Oxycodon	3 (17)	5–20	10–120 (Titrieren)	1–0(1)–1	5
Tramadol	4 (9)	100–200	100–400 (Titr.)	1–0(1)–1	6
Tilidin/Naloxon	?	50	50–100 (Titrieren)	1–1–1–1	4–6
Alpha-Liponsäure	ca. 4	600	600 (–1800)	1–0–0	1
Capsaicin (lokal)	6 (12)		0,025–0,1 %	3–4mal/Tag	

kungsbeschränkungen bestehen bei Leber- und Niereninsuffizienz sowie bei autonomer diabetischer Neuropathie. Als Nebenwirkungen werden Somnolenz, Übelkeit und Schwindel aufgeführt. Deshalb empfiehlt man eine einschleichende Dosierung. Andere Antidepressiva wie Venlafaxin (auch ein SNRI) und die Substanzen der SSRI-Gruppe (z. B. Escitalopram) sind nicht für die Schmerztherapie zugelassen.

- **Antikonvulsiva:** Die „klassische“ antikonvulsive Substanz in der Schmerztherapie ist Carbamazepin, welches über seine Wirkung auf die neuronalen Natriumkanäle einen Membranstabilisierenden Effekt entfaltet. Seine NNT wird bei einer Dosis von 600 – 1.200 mg/Tag mit 2 bis 3 angegeben. Die NNH ist mit 22 hoch. Allerdings basieren solche Berechnungen auf Studien, die den heutigen Anforderungen nicht mehr gerecht werden. Zu Beginn können Nebenwirkungen wie Sedierung, Schwindel, Benommenheit und Ataxie auftreten. Daher sollte einschleichend dosiert werden. Carbamazepin wird über das Cytochrom-P450-System (v. a. CYP 3A4) abgebaut; Medikamenteninteraktionen müssen daher ebenso wie eine mögliche Lebertoxizität beachtet werden. Das über neuronale Kalzium-Kanäle wirkende Gabapentin ist in der Schmerztherapie gut eingeführt und weit verbreitet. Studien mit mittlerer oder höherer Dosierung (bis 3.600 mg/Tag) erbrachten in ihrer Gesamtheit eine NNT von 3. Nimmt man nur die mittlere Dosierung (1.200 – 2.400 mg/Tag), so ergibt sich eine NNT von 4. Die NNH wurde mit etwa 18 angegeben. Damit ist das Wirkprofil der Substanz gut. Die UAW entsprechen denen von Carbamazepin. Gabapentin macht allerdings eher müde, was u. U. erwünscht sein kann. Die Zieldosis (siehe Tab. 2) sollte langsam angestrebt werden. Pregabalin (deutlich teurer) gilt als potenteres Nachfolgepräparat. Es wird niedriger dosiert, hat aber ähnliche Nebenwirkungen wie Gabapentin. Die NNT von 4 wurde für eine Dosis von 600 mg/Tag ermittelt; bei 300 mg/dTag

steigt sie auf 6 an. Die NNH liegt in gleicher Größenordnung wie beim Gabapentin.

Das neue Antikonvulsivum Lacosamid hat sich in einer Phase III-Studie als schmerzreduzierend bei diabetischer Polyneuropathie erwiesen. Weitere Studienergebnisse sind aber für die endgültige Bewertung noch erforderlich.

- **Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR und Cox-2-Inhibitoren):** Für diese Substanzen liegen keine hochwertigen, randomisierten Studien vor. Bedenkt man die kardiovaskulären und renalen Nebenwirkungen der Präparate, so kann man sie für die Behandlung der schmerzhaften diabetischen PNP nicht empfehlen.
- **Paracetamol und Metamizol** werden in Deutschland in der klinischen Praxis häufiger eingesetzt. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei schmerzhafter diabetischer PNP liegen nicht vor.
- **Opioid:** Für den Einsatz von Oxycodon bei neuropathischen Schmerzen werden eine NNT von 3 und eine NNH von 17 angegeben. Beginnend mit 5 – 20 mg (verteilt auf 2 Tagesdosen) wird auftitriert. Es kann aber auch Morphin oral angewandt werden. Liegt gleichzeitig eine gastrointestinale autonome diabetische Neuropathie vor, ist die Anwendung wegen obstipierender Wirkung nur nach strenger Indikationsstellung vertretbar. Tramadol kann oral 2mal täglich in einer Dosis von 100 – 200 mg/d (maximal 400 mg/d) gegeben werden (NNT 4, NNH 9,0). Bei respiratorischer Insuffizienz und Schlafapnoe ist Vorsicht geboten. Für den Einsatz von Tilidin/Naloxon bei schmerzhafter diabetischer PNP fanden wir keine kontrollierten Studien..
- **Topische Anwendung von Capsaicin:** Es handelt sich um einen in rotem Pfeffer vorkommenden Vanilloid-Rezeptor (TRP-V1)-Agonist, der als Salbe in 0,025 – 0,1 %iger Lösung aufgetragen werden kann. Gemäß einer Meta-

analyse ist Capsaicin bei schmerzhafter diabetischer PNP wirksam. (NNT nach 8 Behandlungswochen 7). Nebenwirkungen wie Pruritus sind zu beachten. In den „Arzneiverordnungen 22. Auflage 2009“ (8) wird Capsaicin nicht empfohlen.

Nicht-medikamentöse Behandlungsmaßnahmen

- **Elektrotherapie:** Nach heutigem Kenntnisstand kann ein leicht zu handhabendes TENS-Gerät zur Schmerztherapie bei diabetischer PNP empfohlen werden. Positive Studienergebnisse liegen vor. Die invasive elektrische Rückenmarkstimulation, die immerhin ein Infektionsrisiko in sich trägt, muss den Patienten vorbehalten bleiben, bei denen die Pharmakotherapie enttäuschend ist.
- **Körperliches Training** sollte grundsätzlich – so weit möglich – ein Bestandteil des Therapiekonzeptes sein. In einer kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass durch ein über vier Jahre fortgesetztes, regelmäßiges aerobes Trainingsprogramm (schnelles Gehen 4 mal 1 Std. pro Woche) die Entwicklung einer diabetischen Neuropathie verzögert werden kann (9) (Balducci et al. 2006). Ein Wechsel von Krafttraining und Koordinationsschulung ist bei Beeinträchtigung der Tiefensensibilität von Rumpf und Extremitäten angezeigt. Ansonsten werden rasches Gehen oder Jogging, Radfahren und Schwimmen empfohlen. (Thomas et al. 2006 (10), Fisher et al. 2007 (11), Praet et al. 2008 (12)).
- **Sonstige Maßnahmen:** Balneotherapie, (z. B. Wechselbäder), Tragen von Seidenpyjama bei Allodynie und von komfortablem Schuhwerk beim Gefühl des „Gehen wie auf Kieselsteinen“ können im Einzelfall versucht werden, belastbare Daten liegen aber nicht vor.

Literatur

Das ausführliche Literaturverzeichnis kann beim Autor nachgefragt werden.

FAZIT

Eine diabetische Neuropathie liegt bei einem Drittel der Diabetiker vor. Sie lässt sich zumindest bei Typ-2-Diabetes nicht durch eine normnahe Blutzuckereinstellung vermeiden. In 25 – 50 Prozent der Fälle geht sie mit mehr oder weniger starken Schmerzsyndromen einher. Für jeden Patienten muss ein individuelles Therapiekonzept erarbeitet werden. Eine kausale Therapie gibt es bisher

nicht. Zur Linderung der Schmerzsymptomatik haben sich Antidepressiva (z.B. Amitriptylin), Antikonvulsiva und Opioide als effektiv erwiesen. Zur Minimierung der Nebenwirkungen durch niedrigere Dosierungen sind Kombinationsbehandlungen unter Einbeziehung von Elektrotherapie (besonders TENS) und körperlichen Übungsbehandlungen wünschenswert.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

*Prof. Dr. med. Hilmar Prange, Göttingen
hilmarprange@gmx.de*

Was uns sonst noch auffiel

Pharmazeutische Beratung im Außendienst-Taxi

Außendienst soll eingeschränkt werden

Biberach. Über den pharmazeutischen Außendienst, der die niedergelassenen Ärzte und Kliniken besucht, wird seit Jahren diskutiert. So ist in Polen der Besuch seitens der Pharmavertreter während der Sprechzeiten verboten. In der Schweiz und Schweden sind die Arztbesuche der Außendienstmitarbeiter über das Jahr hinweg ebenfalls stark reglementiert.

Russland, ein Land mit 142 Millionen Einwohnern und einem jährlichen Wachstum im Pharmamarkt in den Jahren 2001 bis 2008 von durchschnittlich 21,3 Prozent, will jetzt die Besuche der Pharmavertreter verbieten. Das berichtete die Arzneimittel Zeitung am 18. Februar diesen Jahres.

80 Prozent des russischen Pharmamarktes wird von den großen, international operierenden Pharmaunternehmen kontrolliert. Dies ist dem russischen Präsidenten Vladimir Putin ein Dorn im Auge. „Wir sollten die sogenannten Pharmaberater los werden, die in unseren medizinischen Institutionen arbei-

ten, berichtete die Moscow Times vom Oktober 2009. Ab September dieses Jahres soll in Russland der Besuch der Pharmavertreter in den Ambulatorien und in den Kliniken grundsätzlich verboten werden. Ein entsprechendes Gesetz ist in der Duma bereits eingebracht worden und hat große Chancen verabschiedet zu werden.

Weiterhin sollen Einladungen für die Ärzte und sonstige Zuwendungen verboten werden, so die Arzneimittel Zeitung weiter. Als besondere Variante zur Sicherung des Vertriebsmodells der pharmazeutischen Industrie wird in der Branche das Außendienst-Taxi diskutiert. Wenn der Arzt gefahren werden möchte, wird er in einem Taxi transportiert, das die Pharmafirma zur Verfügung stellt. Während der Autofahrt wird dann der Arzt von dem Pharmaberater über pharmazeutische Neuigkeiten informiert. Da die Fahrzeugstaus in den Innenstädten Russlands sehr ausgeprägt sind, wird es für die Pharmagespräche ausreichend Zeit geben. Allerdings wird ein solches Modell keine wirkliche Zukunft haben, so der Geschäftsführer des Biberacher Pharmaberatungsunternehmens Innov8,

Hanno Wolfram. Der Versuch, nur zu retten, was zu retten ist erscheint weitgehend untauglich.

Dem Vertriebsmodell der pharmazeutischen Industrie steht aber auch in Deutschland ein erheblicher Wandel bevor. Therapierichtlinie und Budgeteinsparungen schränken die Verordnungsfreiheit der niedergelassenen Ärzte schon heute erheblich ein. Das Vertriebsmodell Pharmaaußendienst in Deutschland ist ebenfalls in Bewegung und muss wahrscheinlich sogar neu erfunden werden, so der Experte. Dies gilt ganz besonders unter ökonomischen Gesichtspunkten. Auch die Entscheidungen, welches Medikament wem verordnet wird, werden immer weniger in der Arztpraxis getroffen. Die Zukunft wird nutzenstiftenden Ansätzen gehören und nicht mehr dem Verkäufer.

Presseinformation von März 2010 der AGS Medienservice, Griesingen

*juergen.bause@ags-medien-service.de
Hö*

Neue Arzneimittel 2009

„Neue Arzneimittel“ sind aktuelle Informationen für Ärzte über neu zugelassene Arzneimittel/neu zugelassene Indikationen in der Europäischen Union (EU). Sie geben Auskunft zur Indikation, Bewertung, klinischen Studien, unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie zur Anwendung bei besonderen Patientengruppen, Dosierung und Kosten. Die Informationen basieren auf den Angaben

des Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR) der Europäischen Behörde für Arzneimittel (EMA). Die unten stehende Tabelle gibt die kurzgefassten Bewertungen von 21 besprochenen Arzneimitteln des Jahres 2009 wieder. Aus den Bewertungen ergibt sich, dass keines der Arzneimittel einen gegenüber etablierten Therapien besonderen Nutzen aufweist.

Unter dem nachfolgenden Link können Sie sich über alle Arzneimittel informieren, für die ein European Public Assessment Report (EPAR) der EMA erstellt und von der AkdÄ hierzu eine Information „Neue Arzneimittel“ veröffentlicht wurde:

<http://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/NA/>

*Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy
ursula.gundert-remy@akdae.de*

Übersicht über die neu zugelassenen Arzneimittel des Jahres 2009 und deren Bewertung auf Grundlage der im Jahr 2009 veröffentlichten Informationen der AkdÄ zu „Neue Arzneimittel“.

Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Bewertung „Neue Arzneimittel“
Celvapan®	Pandemischer Influenza-Impfstoff (inaktiviertes H1N1-Ganzvirus, nicht adjuvantiert, A/California/07/2009 (H1N1)v Vero-Zellen)	Influenza-Prophylaxe im Falle einer offiziell ausgerufenen pandemischen Situation.	Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Pandemie-Impfstoffe gegen die Neue Influenza A/H1N1 liegen laut EPAR in begrenztem Umfang vor. Für die Zulassung wurden neben den Daten mit den Modell-Impfstoffen auch Erfahrungen zu den Adjuvantien aus der Anwendung in anderen Impfstoffen herangezogen.
Cimzia®	Certolizumab Pegol	Mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen in Kombination mit Methotrexat bei ungenügendem Ansprechen auf langwirkende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat. Bei Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat.	Die bisher vorliegenden Daten zeigen weder eine Evidenz für eine bessere Wirksamkeit eines TNF α -Blockers gegenüber den anderen noch eine First-line-Präferenz für einen bestimmten TNF α -Blocker. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen sind zu beachten.
Efient®	Prasugrel	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Koronarsyndrom in Kombination mit Acetylsalicylsäure.	Einem gegenüber der Alternativbehandlung Clopidogrel höheren Nutzen (9,44 % vs. 11,49 % für den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) steht eine erhöhte Blutungsneigung z. T. lebensbedrohlich (1,3 % vs. 0,8 %) und mit tödlichem Ausgang (0,3 % vs. 0,1 %) gegenüber. Insofern wird der Vorteil der besseren Wirksamkeit durch den Nachteil der erhöhten Blutungsneigung aufgehoben. Der beobachtete Nutzen in den beschriebenen Indikationen war bei Patienten \geq 75 Jahren wegen erhöhtem Blutungsrisiko mit z. T. tödlichem Ausgang (1 %) geringer als bei Patienten < 75 Jahren (0,2 %). Patienten mit anamnestischer TIA oder ischämischem Schlaganfall hatten keinen Nutzen.
Ellaone®	Ulipristalacetat	Notfallkontrazeptivum innerhalb von 120 h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Kontrazeption.	Die Schwangerschaftsquote scheint bei einer Einnahme von 30 mg Ulipristalacetat innerhalb des Zeitraumes von 0–72 Stunden im historischen Vergleich höher zu sein als nach Einnahme von Levonorgestrel. In einer kontrollierten Studie mit Levonorgestrel vs. Ulipristalacetat ergab sich ein gegenteiliger Befund (Schwangerschaftsquote 2,8 % vs. 1,5 %), die Schwangerschaftsquote ist vergleichbar, wenn Levonorgestrel nach mehr als 72 Stunden nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen wurde.

Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Bewertung „Neue Arzneimittel“
Firmagon®	Degarelix	Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinom des Erwachsenen.	Die zur Zulassung führenden Studien haben nicht gezeigt, dass Degarelix eine Tumorreduktion oder ein verlängertes Überleben für Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom bewirkt. Die Wirksamkeit wurde lediglich als Wirkung auf den Testosteronverlauf dargestellt. Daher wurde die ursprünglich beantragte Indikation nicht gegeben. Vorteil von Degarelix könnte der schnelle Testosteronabfall und die fehlende Notwendigkeit der zusätzlichen Gabe eines Antiandrogens sein. Dass dies einen klinischen Vorteil bedeutet, wurde nicht belegt.
Focetria®	Pandemischer Influenza-Impfstoff (inaktiviertes H1N1-Virus – Oberflächenantigen, adjuvantiert, A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-181) Hühnerei)	Influenza-Prophylaxe bei einer offiziell ausgerufenen Pandemie.	Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Pandemie-Impfstoffe gegen die Neue Influenza A/H1N1 liegen laut EPAR in begrenztem Umfang vor. Für die Zulassung wurden neben den Daten mit den Modell-Impfstoffen auch Erfahrungen zu den Adjuvantien aus der Anwendung in anderen Impfstoffen herangezogen.
Iressa®	Gefitinib	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase.	Die bisher vorliegenden Daten für Gefitinib ergeben noch keine generelle Empfehlung für Patienten mit EGFR-mutationspositiven Tumoren in der Erstlinientherapie und zeigen eine im Vergleich zu Docetaxel gleiche Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie des NSCLC.
Javlor®	Vinflunin	Fortgeschrittenes oder metastasierendes Übergangszellkarzinom des Urothels bei Erwachsenen, nach Versagen einer Cisplatin-haltigen Behandlung.	Die statistisch nachgewiesene signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ist klinisch als marginal zu bewerten. Eine klinische Wirksamkeit in der Gesamtgruppe der Patienten, gemessen am Gesamtüberleben (6,9 Monate unter Behandlung vs. 4,6 Monate Kontrolle), wurde nicht nachgewiesen. In einer multivariaten Analyse nach prognostischen Faktoren ergab sich ein geringfügiges Effektausmaß für das Überleben.
Kuvan®	Sapropterin	Hyperphenylalaninämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 4 Jahren mit Phenylketonurie sowie Hyperphenylalaninämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Tetrahydrobiopterin-Mangel.	Die Gabe von Sapropterin ermöglicht bei einem Teil der Patienten, bei denen der Nachweis von erniedrigten Phenylalaninspiegeln unter Therapie mit Sapropterin erbracht wurde, eine etwas höhere Flexibilität bei der Diätbehandlung.
Nplate®	Romiplostim	Splenektomierte erwachsene Patienten mit therapieresistenter chronischer immuno(idiopathischer)thrombozytopenischer Purpura. Second-line-Therapie bei erwachsenen nicht-splenektomierten Patienten, für die eine Operation kontraindiziert ist.	Die Thrombozytenzahl steigt bei vielen Patienten unter Romiplostim an. Eine statistisch signifikante Verringerung der Gesamtzahl an Blutungen konnte bislang jedoch unter Romiplostim nicht nachgewiesen werden. Aufgrund z. T. schwerwiegender unerwünschter Wirkungen sollte Romiplostim nur bei Patienten angewendet werden, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind oder bei denen nach erfolgloser First-line-Therapie eine Splenektomie kontraindiziert ist.
Onglyza®	Saxagliptin	Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff- bzw. Thiazolidindionderivat.	Die Monotherapie sowie die primäre Kombinationstherapie mit Saxagliptin wurden nicht zugelassen. Ein Vergleich von Saxagliptin mit einem anderen zur Kombination mit den nebenstehenden genannten oralen Antidiabetika geeigneten aktiven Antidiabetikum (z. B. einem anderen DPP-4-Inhibitor) fehlt. Ob Saxagliptin hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte eher nützt oder schadet, kann angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen – wie bei der gesamten Wirkstoffklasse – nicht beurteilt werden.
Pandemrix®	Pandemischer Influenza-Impfstoff inaktiviertes H1N1-Spaltvirus, adjuvantiert, A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A) Hühnerei)	Prophylaxe der Influenza im Falle einer offiziell erklärten pandemischen Situation.	Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Pandemie-Impfstoffe gegen die Neue Influenza A/H1N1 liegen laut EPAR in begrenztem Umfang vor. Für die Zulassung wurden neben den Daten mit den Modell-Impfstoffen auch Erfahrungen zu den Adjuvantien aus der Anwendung in anderen Impfstoffen herangezogen.

Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Bewertung „Neue Arzneimittel“
Removab®	Catumaxomab	Maligner Aszites bei Patienten mit EpCAM-positiven Karzinomen, für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder bei denen diese nicht mehr anwendbar ist.	Die Behandlung führte in der vorliegenden Studie nicht zu einer verbesserten Gesamtüberlebenszeit. Wegen des palliativen Charakters und der häufig auftretenden schwerwiegenden UAWs muss die Behandlung streng auf die Patienten begrenzt werden, die in der Studie untersucht wurden.
RoActemra®	Tocilizumab	Mäßig bis schwere rheumatoide Arthritis in Kombination mit Methotrexat nach Therapieversagen oder Unverträglichkeit. Als Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit.	Tocilizumab bringt gegenüber den anderen biologischen DMARDs keine besseren Behandlungsergebnisse. Die Therapie sollte auf die zugelassene Indikation beschränkt bleiben und nur durch einen internistischen Rheumatologen, der in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahren ist, durchgeführt werden. Das Risikoprofil von Tocilizumab ähnelt dem der anderen biologischen DMARDs.
Simponi®	Golimumab	Mittelschwere/schwere aktive rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen (in Kombination mit Methotrexat), aktive/ fortschreitende Psoriasis-Arthritis (Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat) bei unzureichendem Ansprechen auf langwirkende Antirheumatika (DMARDs), einschl. Methotrexat. Schwere, aktive Ankylosierende Spondylitis bei unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie.	Die bisher vorliegenden Daten zeigen weder eine Evidenz für eine bessere Wirksamkeit eines TNF α -Blockers gegenüber den anderen noch eine Evidenz dafür, dass ein bestimmter TNF α -Blocker als First-line-Therapie eingesetzt werden sollte.
Stelara®	Ustekinumab	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis nach Therapieversagen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit anderer systemischer Therapien, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA.	Ustekinumab soll unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis hat, angewendet werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, falls der Patient nach 28 Wochen nicht darauf anspricht. Erste Ergebnisse einer Studie zur besseren Wirksamkeit von Ustekinumab bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis im Vergleich zu Etanercept, einem Tumornekrosefaktor (TNF) α -Blocker, müssen noch bestätigt werden. Vergleichsstudien zu anderen in dieser Indikation zugelassenen Biopharmazeutika liegen bisher nicht vor. Die Risiken schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sind denen anderer Biopharmazeutika vergleichbar.
Valdoxan®	Agomelatin	Major Depression bei Erwachsenen.	Verglichen mit anderen Antidepressiva ist das Ausmaß des antidepressiven Effekts als vermutlich geringer einzuschätzen. Wegen des Auftretens von Lebertoxizität ist eine entsprechende Patientenüberwachung erforderlich. Es gab Einwände gegen die Zulassung wegen der nicht konsistent nachgewiesenen Wirksamkeit.
Vedrop®	Tocofersolan	Vitamin-E-Mangel aufgrund digestiver Malabsorption bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt (reife Neugeborene) bis zum Alter von 16 oder 18 Jahren (je nach Region), die an kongenitaler chronischer Cholestase oder erblicher chronischer Cholestase leiden.	Nach den vorliegenden, begrenzten Daten kann durch eine Therapie mit Tocofersolan ein bestehender Vitamin E-Mangel ausgeglichen und der neurologische Score betroffener Kinder stabilisiert oder verbessert werden. Eine Wirksamkeit anhand harter Endpunkte wurde nicht nachgewiesen.
Victoza®	Liraglutid	Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff- bzw. Thiazolidindionderivat.	Gegenüber verfügbaren Alternativen ergeben sich keine Vorteile. Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen ist der Stellenwert von Liraglutid in der Therapie des Diabetes mellitus nicht belegt.

Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Bewertung „Neue Arzneimittel“
Vidaza®	Azacitidin	Myelodysplastische Syndrome (intermediäres Risiko 2, hohes Risiko). Chronische myelomonozytäre Leukämie mit 10-29 % Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung. Leukämie mit 20-30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie.	Azacitidin ist ein Pyrimidinnukleosidanalogon von Cytidin, welches die DNS- und RNS-Synthese und dadurch das Wachstum von Tumorzellen hemmt. Azacitidin hemmt die DNS-Methylierung. Es wird angenommen, dass dieser weitere Mechanismus der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen durch Hypermethylierung bei MDS mit hohem Risiko und AML entgegenwirken und zu einem geordneten Zellwachstum verhelfen kann. Nach Ansicht der EMA wiegt das nur um 9,4 Monate längere mittlere Überleben die Sicherheitsrisiken auf und rechtfertigt eine Zulassung trotz methodischer Schwächen der zugrunde liegenden klinischen Studie. Kritisch sind die kleinen Fallzahlen in den einzelnen Indikationen zu sehen.
Zebinix®	Eslicarbazepin	Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit/ohne sekundärer Generalisierung.	Die Anzahl der Anfälle wurden dosisabhängig um bis zu rund 30 % verringert. Eslicarbazepin darf nur als Ergänzung zu einer bestehenden, aber nicht ausreichend wirksamen antikonvulsiven Therapie angewendet werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

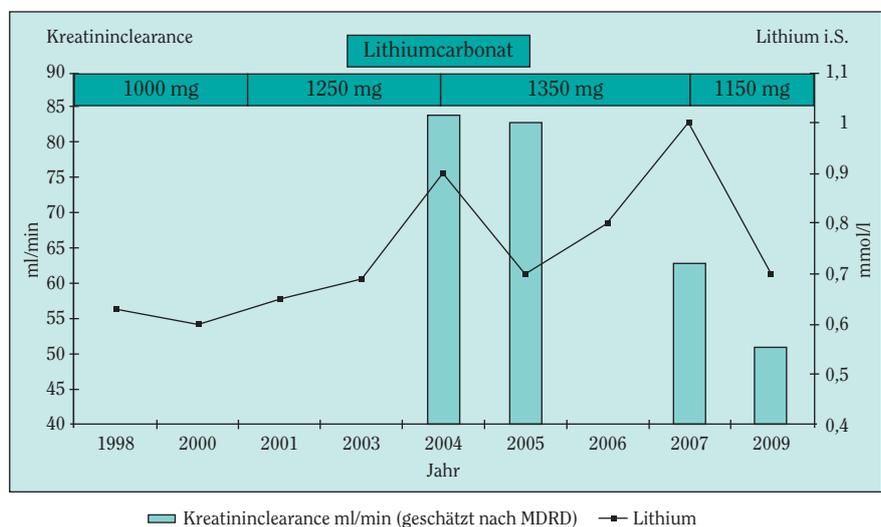
Lithium und die Niere

Eine Kasuistik

Ein 46-jähriger Patient wird wegen eines auf 1,5 mg/dl angestiegenen Kreatinins i.S. vorgestellt. Seit 15 Jahren nimmt er Lithium zur Rezidivprophylaxe einer manisch-depressiven Erkrankung. Seine Schwester ist wegen einer psychiatrischen Erkrankung berufsunfähig. Der Patient musste sein Studium wegen der Zyklothymie abbrechen, ist aber unter der Lithiumprophylaxe rezidivfrei und im Berufsleben gut integriert. Er ist also ein klassischer „Lithium-Responder“.

Seit 1994 nimmt der Patient Lithium ein. Aber leider stehen erst ab 1998 Labordaten zur Verfügung (Abb 1.) Bei den Kontrollen wurde der Patient nicht darauf hingewiesen, dass die Blutentnahme jeweils ca. 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme zu erfolgen hat. Somit sind die Medikamentenspiegel nur eingeschränkt interpretierbar. Seit Anfang 2008 bemerkte der Patient verstärkten Durst. Ein Diabetes mellitus wurde ausgeschlossen. Bei der jetzigen Untersuchung wird ein Serumkreatinin

Abbildung 1: Labordaten, W. R., 46 Jahre



von 1,56 mg/dl (geschätzte Kreatinin-clearance nach MDRD 51 ml/Min.) und eine Kreatinin-Clearance im 24Std.-Urin von 78 ml/Min. gemessen. Die Proteinurie beträgt 170 mg/24 Std.. Sonografisch erscheinen die Nieren normal groß und etwas durchstrukturiert. Für eine Lithiumnephropathie (irreversible Nierenschädigung) typische kleinzystische Veränderungen lassen sich nicht finden.

Ursache der Niereninsuffizienz und des renalen Diabetes insipidus ist nach der Anamnese, fehlendem Hinweis auf andere Ursachen der Nierenerkrankung (blandes Sediment, nur geringe Proteinurie) mit hoher Wahrscheinlichkeit die langjährige Lithiumeinnahme. Die Medikation wurde unzureichend kontrolliert, was Abb. 1 verdeutlicht.

Lithiumwirkungen auf die Niere

Ein nephrogener Diabetes insipidus ist die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung einer Therapie mit Lithium und wird bei bis zu 40 % der Fälle nach einigen Jahren beobachtet (1,7). Nach Gabe von DDAVP (1-Desamino-8-D-arginin-vasopressin = Desmopressin) sind in 30–80 % aller Patienten nach langjähriger Lithiumeinnahme reversible Konzentrationsdefekte nachzuweisen. Bei hohen Lithiumspiegeln tritt dies häufiger auf als bei niedrigen. Ursache ist eine reversible Wirkung des Lithium auf die Sammelrohre und die dort liegenden ADH-Mechanismen.

Bei 15–20 % aller Lithiumpatienten mit Langzeittherapie treten irreversible Konzentrationsdefekte auf, bei 5–10 % eine chronisch progrediente Niereninsuffizienz. Bei 13 Patienten, die über 15–24 Jahre Lithium erhielten, hatte sich 5 und 9 Wochen nach Absetzen des Lithium ihre Konzentrationsfähigkeit nicht gebessert (9). Histologisch kann bei Patienten mit Lithiumnephropathie eine chronisch interstitielle Nephritis gefunden werden (2). Bei einer Proteinurie > 1g/24Std. kann auch häufig eine fokal segmentale Glomerulosklerose nachgewiesen werden. Sinkt die glomeruläre Filtrationsrate unter 40 ml/Min. (Serumkreatinin > 2,5 mg/dl), kann in der Regel auch ein Absetzen des Lithiums die weitere Verschlechterung bis zur terminalen Niereninsuffizienz nicht mehr aufhalten (2). 16 % aller Patienten, die nach mindestens 20 Jahren Therapie eine Nephropathie entwickelt hatten, wurden nach einer Studie dialysepflichtig (3). Freilich ist einschränkend zu bemerken, dass in den meisten Studien nicht angegeben wurde oder werden konnte, wie gut die Patienten kontrolliert und vor zu hohen Spiegeln bewahrt worden waren. Jede auch leichte Lithiumintoxikation besitzt das Risiko, die Niere irreversibel zu schädigen. Daraus resultiert u. U. ein Teufelskreis: bei fallender GFR steigt der Lithiumspiegel an, was wiederum die Niere schädigt.

Lithium scheint direkt toxisch auf die Zellen des Sammelrohrs zu wirken und wird dort über einen Natriumkanal aufgenommen, der durch Amilorid

Tabelle 1: Ausgewählte Faktoren die den Lithiumspiegel beeinflussen können (nach 7)

Erhöht den Lithiumspiegel	Erniedrigt den Lithiumspiegel
Alter	Schwangerschaft
Vorangegangene Lithiumintoxikation	Nifedipin
Erbrechen/Durchfall	Isradipin
Hohes Fieber	Theophyllin
Kochsalzarme Diät	Exzessiver Kaffeekonsum
Diuretikatherapie	
Nichtsteroidale Antirheumatika (außer ASS)	
ACE-Hemmer	

blockierbar ist (4). Daher ist Amilorid nicht nur eine mögliche Therapie des renalen Diabetes insipidus sondern vielleicht auch als Therapie und Prophylaxe der Nierentoxizität des Lithiums erfolgversprechend.

Was soll nun weiter mit dem Patienten geschehen?

Mögliche Therapie des nephrogenen Diabetes insipidus sind DDAVP (da das Ansprechen auf ADH häufig nur vermindert, aber nicht vollständig aufgehoben ist), Thiazide, Amilorid und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Dabei muss jedoch die mögliche Erhöhung der Lithiumspiegel durch die letzten drei Medikamente und die Nephrotoxizität von NSAR bedacht werden.

Setzt man das Lithium ab, muss mit einem Rezidiv der psychiatrischen Grunderkrankung gerechnet werden. Dies fürchtet der Patient zu Recht. Die medikamentösen Alternativen (Carbamazepin, Valproinsäure) sind nicht in gleichem Maße stimmungsstabilisierend wirksam (5), insbesondere nicht bei klassischen Lithium-Respondern. Sie besitzen zudem keine nachgewiesene Suizid-präventive Wirksamkeit.

Bassilios (10) fand heraus, dass bei 78 % aller 60–69 jährigen und 85 % aller über 70 Jährigen bei denen wegen einer Lithiumtherapie der Kreatininwert i.S. kontrolliert wurde, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (errechnet nach der abgekürzten MDRD-Formel) kleiner als 59 ml/Min. betrug. Somit ergibt sich das

Problem, dass, nach den untenstehenden Vorsichtsmaßnahmen eigentlich bei fast allen älteren Patienten die Lithiumgabe überprüft werden sollte.

Wie häufig ist eine Lithiumnephropathie?

In einer schwedischen Untersuchung (11) in der 3.369 Patienten, die mit Lithium behandelt wurden erfasst waren, bestand bei 18 Patienten eine terminale Niereninsuffizienz mutmaßlich aufgrund der Lithiumnephropathie. Alle Patienten waren für mindestens 12 Jahre, 16 der 18 Patienten für mehr als 15 Jahre behandelt worden. 10 der Patienten hatten Lithium 10 Jahre vor Dialysebeginn abgesetzt. Nur einer der Patienten hatte eine Lithiumintoxikation in der Vorgeschichte. Allerdings wurde nach hohen Lithiumspiegeln (0,8–1,2mM) nicht nachgeforscht.

Die Prävalenz eines auf über 1,5 mg/dl erhöhten Kreatinins betrug 1,2 % (ohne die Dialysepatienten). Die Zeitdauer der Lithiumbehandlung war der einzige identifizierbare Risikofaktor für die Entwicklung einer Nierenschädigung.

Bei 114 Patienten, die über 4–30 Jahre Lithium erhielten wurde bei 21 % eine langsam progrediente (> 1,5 mg/dl) Kreatininerhöhung festgestellt (12). Bei 94 nach Alter, Geschlecht und Kreatinin am Untersuchungsbeginn zugeordneten Patienten einer Kontrollgruppe aus derselben Klinik wurde in keinem Fall im weiteren Verlauf ein Kreatinin über 1,5 mg/dl festgestellt.

Tabelle 2: Anwendungsempfehlungen zur Lithiumtherapie

<p>vor Beginn der Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • körperliche Untersuchung (internist. u. neurolog.) • Körpergewicht • Na, K, BZ, T3, T4, TSH, Ca i. S., BB, U-Status, Schwangerschaftstest • Serum-Kreatinin, Abschätzung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault oder MDRD-Formel: $\text{Krea-Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Krea}_{\text{S}} [\mu\text{mol/l}] \times 0,82} \quad \text{bzw.: } ([\text{mg/dl}] \times 72)$ <p style="text-align: center;">Frauen: x 0,85 !</p> <p>Normwerte (mindestens):</p> <p>Norm: † : 110 100 90 80 70 60 ‡ : 95 85 75 65 55 45 ml/Min. Alter: 30 J. 40 J. 50 J. 60 J. 70 J. 80 J. 30 J. 40 J. 50 J. 60 J. 70 J. 80 J.</p>
<p>Patient aufklären über:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flüssigkeitsverlust und Kochsalzmangel meiden • Verhaltensmaßregeln: ausreichend Trinken insb. bei Hitze oder körperl. Anstrengung; bei Flüssigkeitsverlust wie Fieber, starker Diarrhoe oder starkem Erbrechen Lithiumeinnahme unterbrechen und umgehend Spiegelkontrolle; keine kochsalzarme oder Nulldiät; keine Diuretika, ACE-Hemmer oder nicht-steroidale Antiphlogistika ohne Rücksprache mit Lithium-verschreibendem Arzt; jeden Arzt über die Lithiumbehandlung informieren; vor Narkosen Rücksprache mit Lithium-verschreibendem Arzt halten • die NW (s. unten) • Intoxikationszeichen (s. unten) (beim Auftreten Lithiumeinnahme unterbrechen und sofortige Serumspiegelkontrolle) • Erfordernis einer sicheren Kontrazeption • Lithiumpass und Stimmungskalender aushändigen
<p>absolute Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akutes Nierenversagen • akuter Myokardinfarkt • relative Kontraindikationen: • Niereninsuffizienz • Psoriasis • Schwangerschaft und Stillen • M. Addison
<p>praktische Durchführung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginnen bei unbeeinträchtigter Nierenfunktion und Fehlen von Medikamenten, die den Lithium-Serumspiegel erhöhen (s. unten) mit 12 bis 18 mmol Lithium pro Tag, verteilt auf 2 x tgl. Gabe in 12-stündigem Abstand • cave: Lithiumdosis immer nach mmol berechnen, da die verschiedenen Lithiumsalze (Lithiumcarbonat, Lithiumacetat, Lithiumaspartat, Lithiumsulfat) unterschiedliches Gewicht haben, wirksam aber der molekulare Lithiumanteil ist • Dosierung nach 12-Stunden-Serumspiegel anpassen, d.h. Blutentnahme am Morgen vor Einnahme der Medikation • therapeutisches Fenster: 0,6 – 1,0 mmol/l • Serumspiegel-Bestimmung anfangs wöchentlich, bei stabiler Langzeitbehandlung mind. 1x/Vierteljahr • dabei immer auch kontrollieren: Kreatinin, Na, K, Ca im Serum • Absetzen immer sehr langsam ausschleichend (Gefahr der Rezidiv-, insb. Manieinduktion), sofern nicht wg. Intoxikation oder schweren NW sofortiges Absetzen unumgänglich
<p>Typische NW auch bei therapeutischen Serumpiegeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyurie, Polydypsie • feinschlägiger Tremor • Gewichtszunahme • (latente) Hypothyreose, Strumaentwicklung • Diarrhoe • erste Maßnahme: Absenken des Serunspiegels innerhalb des therapeutischen Bereichs
<p>Intoxikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ataxie, Schwindel • grobschlägiger Tremor • Dysarthrie • Übelkeit, Erbrechen • Diarrhoe • (dauerhafte) Nierenschädigung • Rigor, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Bewusstseinstörung, Koma, Tod
<p>Wechselwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuretika, ACE-Hemmer und nicht-steroidale Antiphlogistika (außer ASS) heben (gefährlich) den Lithium-Serumspiegel
<p>Literatur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Greil W (Hrsg.) Die Lithiumtherapie. 2. Aufl., Springer, Berlin u. a. 1997 • Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Hrsg.) Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide, Informa Healthcare, London 2006

Wie kann man eine Lithium-induzierte Nephropathie vermeiden? (siehe Tabelle 2)

Der niedrigste Lithiumspiegel, der Rezidive verhindert, sollte sorgfältig ermittelt werden. (6,8) Interaktionen mit verschiedenen Arzneimitteln und Beeinflussung durch verschiedene Krankheitszustände müssen beachtet werden (s. Tabelle 1). Unerlässlich sind regelmäßige (!) Kontrollen der Lithiumspiegels jeweils 12 Std. nach Tabletteneinnahme und des Kreatinins i. S. mindestens vierteljährlich. Viele Labors bieten an, die Nierenfunktion dann nach der MDRD-Formel abzuschätzen und auf dem Laborblatt mit auszudrucken oder man kann die Formel nach Cockcroft und Gault benutzen.

Literatur

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

Interessenkonflikte

M. Z.: Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

T. B.: Der Autor hat Vortragshonorare der Firmen Lilly, esparma, sanofi aventis, boehringer-ingelheim und gsk und Kongressreiseunterstützung der Firmen Lilly, servier und sanofi aventis erhalten.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt und

*PD Dr. med. Tom Bschor, Berlin
mzieschang@alicepark.de*

FAZIT

Eine reversible Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren ist bei Lithiumtherapie häufig. Eine Lithiumnephropathie ist insgesamt selten, birgt dann aber leider das Risiko chronisch progredient zu verlaufen. Eine sichere Behandlung mit Lithium ist möglich, wenn Arzt und Patient ausreichend Kenntnisse besitzen und einige wichtige Regeln einhalten.

Zitate

Können Morphingaben nach Kriegsverletzungen eine posttraumatische Stresskrankheit (PTSD) verhindern?

Eine von der US-Navy unterstützte Untersuchung bezog zur Klärung dieser Frage 696 im Irak verwundete Soldaten ein (1). Bei 243 dieser Soldaten wurde später die Diagnose einer posttraumatischen Stresskrankheit (posttraumatic stress disease, PTSD) gestellt. Von insgesamt 696 Soldaten erkrankten 453 **nicht**. Das Auftreten der PTSD war abhängig von der Morphingabe direkt nach der Verwundung. Von den 243 Soldaten nämlich, die PTSD entwickelten, hatten nur 61 % Morphin erhalten. Von denen, die kein PTDS bekamen, hatten 76 % Morphin bekommen. Die Differenz war signifikant. Diese Beziehung blieb auch dann signifikant, wenn man die Schwere der Verletzung, das Alter und andere Faktoren berücksichtigte. Die NNT errechnet sich mit 7, das heißt, man muss 7 Patienten behandeln, um eine PTSD zu verhindern.

Die Autoren weisen auf die Grenzen ihrer Studie hin. Einmal war diese retrospektiv, zweitens war die Medikation nicht bei allen Patienten genau dokumentiert worden und schließlich war die Morphingabe (wahrscheinlich aufgrund militärischer Vorschriften, der Referent) bei allen Verletzten gleich groß, so dass eine Dosisabhängigkeit nicht gezeigt werden konnte.

Die letzten Zeitzeugen des 2. Weltkrieges berichten, das es bei der Deutschen Wehrmacht üblich war, sehr rasch Morphin zu verabreichen, freilich zu einer Zeit, in der über die seelischen Folgen einer Verwundung nicht viel nachgedacht wurde und werden konnte.

Literatur

1. Holbrook TL, Galarneau MR, Dye JL et al.: Morphine use after combat injury in

Iraq and post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 2010; 362: 110-117.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

FAZIT

Die Gabe von Morphin vermindert – nach dieser Studie – bei Schwerverletzten das Risiko einer sich später entwickelnden posttraumatischen Stresskrankheit (PTSD). Diese Publikation sollte ein Hinweis darauf sein, direkt nach schweren Traumata mit einer Opiat-Analgesie rasch und gut dosiert zu reagieren.