



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 41

Heft 4

DAS AKTUELLE THEMA

Zurück zu den Anfängen: Zielblutdruck 100 plus Alter? 2

THERAPIE AKTUELL

Hilft die perkutane Angioplastie einer atherosklerotischen Nierenarterienstenose den Patienten? 6

Duale Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems – endgültig beerdigt? 7

Chronischer Pruritus – Differenzialdiagnose und praktische Empfehlungen 9

Der Schwindel – die Sicht des Neurologen 13

Colchicin bei Perikarditis – eine Chronologie 17

Die Therapie der Akne vulgaris 21

Diät und Training bei übergewichtigen Arthrosepatienten 24

Neuropathische Schmerzen – die Therapie in der täglichen Praxis 27

ARZNEIMITTEL – KRITISCH BETRACHTET

Prophylaxe des Nierenversagens bei Herzinsuffizienz 32

Fluorchinolone bei Kindern kontraindiziert – gilt dies heute noch? 33

NEUE ARZNEIMITTEL

Tecfidera® (Dimethylfumarat) 36

Mirvaso® (Brimonidintartrat) 37

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Vitamin-B12-Mangel nach längerer Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI) oder Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (H2RA) 38

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Calprotectin im Stuhl als Entzündungsmarker 40

WAS UNS SONST NOCH AUFFIEL

Ändert sich für Deutschland etwas durch die neue Cholesteroll-Leitlinie der USA? 41

Fortbildungsveranstaltungen 2014 43



Das aktuelle Thema

Zurück zu den Anfängen: Zielblutdruck 100 plus Alter?

Ganz soweit ist es noch nicht: 100 plus Lebensalter wird wohl nicht wieder empfohlen werden. Allerdings werden die Blutdruckziele zurzeit wieder heraufgesetzt. Zunehmend werden nicht nur die Vorteile sondern auch die Nachteile einer weiteren Blutdrucksenkung gesehen. So können heute therapeutisch häufig leicht erreichbare tiefere Blutdruckeinstellungen als 130–139/80–85 mmHg insbesondere bei Hochrisikopatienten zu mehr kardiovaskulären Ereignissen führen (1).

Nach den europäischen Leitlinien (2) wurden jetzt auch mit einiger Verzögerung die amerikanischen Leitlinien des JNC (Joint National Committee) in der Version 8 (3) veröffentlicht. Das NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) hatte sich von dem ursprünglich 2008 erteilten Auftrag zurückgezogen, wohl aus Angst vor rechtlichen Problemen. Es wurde eine Abstimmung mit der American Heart Association und der American Society of Hypertension gefordert, zu der die Autoren jedoch keinen Anlass sahen.

In den europäischen Leitlinien (2), denen sich die deutsche Hochdruckliga anschließt, wurden die Zielwerte für den Bluthochdruck heraufgesetzt: 140/90 mmHg für alle Patienten mit Ausnahme von Diabetikern: Hier wird ein diastolischer Wert < 85 mmHg empfohlen. Für Patienten über 80 Jahre soll die medikamentöse Blutdrucksenkung erst bei Werten über 160 mmHg beginnen und das Ziel zwischen 140 und 150 mmHg liegen. Im JNC 8 wurden drei Fragen zur Verhinderung „harter Endpunkte“ evidenzbasiert beantwortet:

1. Beginn der antihypertensiven Therapie bei welchen Schwellenwerten?
2. Einhaltung welcher Blutdruckzielwerte?
3. Gibt es Vorteile verschiedener Antihypertensiva oder Antihypertensivaklassen im Vergleich?

Als „harte Endpunkte“ wurden definiert:

- Gesamtsterblichkeit, kardiovaskuläre Sterblichkeit, und Mortalität im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung.
- Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, stationäre Aufnahme wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall
- koronare oder andere Gefäß-Revaskularisationen
- terminale Niereninsuffizienz, Verdoppelung des Serumkreatinins, Halbierung der glomerulären Filtrationsrate.

Unter diesen Gesichtspunkten wurden ausschließlich kontrollierte randomisierte Studien ausgewertet. In den untersuchten Kollektiven durften sich keine Patienten ohne Hypertonie befinden.

Das JNC stellt fest, dass es für Patienten über 60 Jahre eine solide Datenlage gebe, einen Zielblutdruck von unter 150/90 mmHg und für Patienten zwischen 30 und 60 Jahren

Zieschang, M.

Anlauf, M.

einen diastolischen Zielblutdruck von unter 90 mmHg zu empfehlen. Für Patienten unter 60 Jahren sehen die Autoren keine sichere Evidenz für die Empfehlung eines systolischen Blutdruckzieles und für Patienten unter 30 Jahren auch nicht für diastolische Ziele. Daher wurde für diese Patienten ein Blutdruckziel von unter 140/90 mmHg lediglich als Expertenmeinung festgelegt. Für Diabetiker und Patienten mit nichtdiabetischer chronischer Nierenerkrankung wurde ebenfalls ein Ziel von unter 140/90 mmHg empfohlen. Der entscheidende Wandel zu höheren Blutdruckzielwerten bei Diabetikern kam durch die Ergebnisse der ACCORD-Studie (4). Zwei der in den Empfehlungen zitierten Studien für ältere Patienten (5;6) legen nahe, dass kein Vorteil einer niedrigeren Blutdruckeinstellung besteht. Dennoch waren sich nicht alle Mitglieder des Komitees einig: In einem Minderheitenvotum (7) äußern 5 von 17 Teilnehmern eine abweichende Meinung: Sie möchten die Blutdruckziele für Patienten im Alter von 60 bis 80 Jahren bei unter 140/90 mmHg belassen ebenso wie in den europäischen Leitlinien. Ihre Argumente sind vor allem strategisch: In der Bevölkerung dürfte die Differenz zwischen Zielblutdruckwerten und tatsächlich erreichten Blutdruckwerten deutlich größer sein als in kontrollierten Studien. Wollte man die bestehenden Leitlinien ändern und die Blutdruckziele heraufsetzen, müsste es dafür ebenso belastbare harte Studiendaten geben wie für das Belassen der niedrigen Werte. Die erfolgreiche Senkung kardiovaskulärer Komplikationen in den USA im Laufe der letzten Jahrzehnte beziehen die Kritiker vor allem auf die kontinuierliche Senkung des systolischen Druckwerts 60–74-Jähriger. Diesen Erfolg betrachten sie als gefährdet. Zu den beiden zitierten asiatischen Studien stellen sich Fragen: Können die Ergebnisse einer asiatischen Population ohne weiteres auf Europa und Amerika übertragen werden? Sind die beiden Studien wirklich aussagekräftig genug um wirklich einen Vorteil der niedrigeren Blutdruckeinstellung feststellen zu können, obgleich vergleichsweise wenige Endpunkte erreicht wurden?

Die Mitglieder der JNC 8-Gruppe empfehlen zur antihypertensiven Therapie ACE-Hemmer, AT₁-Blocker, Kalziumantagonisten oder Thiazide für nicht afroamerikanische Patienten, Kalziumantagonisten oder Thiazide für afroamerikanische Patienten, auch wenn sie Diabetiker sind. Im Gegensatz zur Europäischen Leitlinie (2) gehören Betablocker nicht mehr zu den Antihypertensiva erster Wahl. ACE-Hemmern oder AT₁-Blockern wird zur Verminderung renaler Endpunkte bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung moderate Evidenz bescheinigt.

Zu guter Letzt wird von den Autoren das auch bei uns allgemein akzeptierte Vorgehen empfohlen (Expertenmeinung): Wird das Blutdruckziel nicht innerhalb eines Monats erreicht, sollte die Dosis des Antihypertensivums erhöht oder ein anderes Medikament der vier empfohlenen Klassen ergänzt werden. Erreicht man das Blutdruckziel nicht mit zwei Antihypertensiva, sollte ein drittes Blutdruckmedikament zugesetzt werden, wobei ACE-Hemmer und AT₁-Blocker nicht kombiniert werden sollten. Kann man die Blutdruckziele mit drei Medikamentenklassen nicht einhalten oder bestehen Kontraindikationen gegen eines der verwendeten Antihypertensiva, dürfen auch andere blutdrucksenkende Medikamente eingesetzt werden. Reicht das alles nicht aus, um den gewünschten Blutdruck zu erreichen, bestehen noch weitere Möglichkeiten (8) oder es sollte ein Hypertoniespezialist hinzugezogen werden.

Zu ergänzen ist, dass man sich bei der individuellen Blutdruckeinstellung keineswegs nur auf die Praxiswerte des Blutdrucks verlassen sollte. Sie sind mit zahlreichen Ungenauigkeiten behaftet. Zusätzlich sind immer die vom Patienten selbst gemessenen Werte zu berücksichtigen sowie die Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessung (Ambulantes Blutdruck-Monitoring, ABDM). Im Zielbereich des Blutdrucks sind die Selbstmesswerte und die mittleren Tagwerte systolisch und diastolisch im Mittel um 5 mmHg niedriger als die Praxiswerte, allerdings mit erheblicher Streuung der Differenzen.

Empfehlungen zu den Zielwerten des Blutdrucks*

JNC 8-Gruppe (2014)		
Altersgruppe (Jahre)	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
18–59	< 140	< 90
≥ 60	< 150	< 90
Begleitkrankheit		
chron. Nierenerkrankung u./o. Diabetes mellitus	< 140	< 90

ESH / ESC (2013)		
Altersgruppe (Jahre)	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
Erwachsene	< 140	< 90
Ältere < 80	wenn unbehandelt ≥ 160 140–150	< 90
	bei „Gesunden“ < 140	< 90
Ältere > 80	wenn unbehandelt ≥ 160 140–150	< 90
	bei „Gesunden“ 140–150	< 90
Begleitkrankheit		
Diabetes mellitus	< 140	80–85

* Praxiswerte unter sorgfältig standardisierten Bedingungen.

Fazit

Vielleicht schlägt das Pendel nach vielen Jahren immer niedrigerer Zielwerte jetzt in die andere Richtung zu sehr aus. Dennoch bleibt die ernüchternde Feststellung, dass es auch nach Jahrzehnten der Hochdruckforschung

keine soliden evidenzbasierten Daten gibt, die unsere bisherigen Empfehlungen stützen, alle Patienten auf einen Blutdruck von unter 140/90 mmHg zu senken.

Literatur

- 1 Banach M, Aronow WS: Blood pressure j-curve: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 556-566.
- 2 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al.: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
- 3 James PA, Oparil S, Carter BL et al.: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-520.
- 4 ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
- 5 Ogihara T, Saruta T, Rakugi H et al.: Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196-202.
- 6 JATOS Study Group: Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115-2127.
- 7 Wright JT, Jr., Fine LJ, Lackland DT et al.: Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm Hg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med* 2014; 160: 499-503.
- 8 Weber F, Anlauf M: Therapieresistente Hypertonie - Diagnostik und konservative Therapieoptionen. *Dtsch Arztebl* 111: 425-431.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven

Therapie aktuell

Hilft die perkutane Angioplastie einer atherosklerotischen Nierenarterienstenose den Patienten?

Zieschang, M.

Bisherige Studien (1;2) konnten keinen Vorteil einer perkutanen Dilatation der Nierenarterien gegenüber einer medikamentösen Therapie in Bezug auf Bluthochdruck oder Nierenfunktion zeigen. Allerdings wurde diesen Untersuchungen vorgeworfen, sie hätten Patienten mit zu geringen Stenosegraden einbezogen und dadurch keine Erfolge zeigen können. Eine neue Studie (3) hat nun versucht, die vermeintlichen Nachteile der ersten Studien auszugleichen: Es wurden Patienten mit einem Stenosegrad über 80 % oder einem Stenosegrad zwischen 60 % und 80 %, bei denen ein Druckabfall von mindestens 20 mmHg nach der Stenose messbar war, in die Studie eingeschlossen. Dies war ein Kompromiss zwischen dem eigentlich gewünschten Stenosegrad (> 75 %) und der Furcht, die Studie wegen Rekrutierungsproblemen nicht abschließen zu können.

Es wurden 947 Patienten mit einer Nierenarterienstenose und systolischer Hypertonie (> 155 mmHg unter Einnahme von zwei oder mehr antihypertensiven Medikamenten) oder einer Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min) randomisiert einer Nierenarteriendilatation und medikamentöser Therapie oder nur medikamentöser Therapie zugeteilt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Serumkreatinin > 4 mg/dl, anderen als ischämischen Gründen einer Nierenerkrankung oder einem Längsdurchmesser kleiner 7 cm der betroffenen Niere. Ein weiterer Ausschlussgrund war, wenn die Stenose voraussichtlich nicht mit nur *inerm* Stent hätte überbrückt werden können oder eine fibromuskuläre Dysplasie zugrunde lag.

Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus Tod kardiovaskulärer oder renaler Ursache, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, fortschreitender Niereninsuffizienz oder der Notwendigkeit für Nierenersatzverfahren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 43 Monate. Weder der zusammengesetzte primäre noch einzelne Endpunkte zeigten signifikante Unterschiede zwischen zusätzlicher Angioplastie oder nur medikamentöser Therapie. Als einzige messbare Verbesserung ergab sich lediglich in der Stentgruppe eine geringe Absenkung des Blutdrucks um $-2,3$ mmHg; (95 % Konfidenzintervall $-4,4$ bis $-0,2$; $p = 0,04$). Diese Ergebnisse verbesserten sich auch nicht, wenn man nur die Patienten mit einem Stenosegrad > 80 % verglich.

Jeder von uns kennt den einen oder anderen Patienten, dem bei therapieresistenter Hypertonie und hochgradiger Nierenarterienstenose, rezidivierenden Lungenödemem bei erhaltener Pumpfunktion des Herzens oder rasch fortschreitender Niereninsuffizienz durch eine Nierenarteriendilatation gut geholfen wurde. Dies sind allerdings Sonderfälle, die in dieser Studie so alleine nicht erfasst werden konnten. Wegen Rekrutierungsproblemen wird dies sicherlich auch in der Zukunft schwierig werden. Bittl (4) zieht in einem begleitenden Editorial den Schluss, dass es nicht mehr gerechtfertigt sei, atherosklerotische Nierenarterienstenosen bei Patienten mit Hochdruck oder chronischer Niereninsuffizienz

im Stadium 3 zu dilatieren. Nach wie vor bestehen allerdings gute Erfolgsaussichten bei der Behandlung einer fibromuskulären Dysplasie durch die perkutane Angioplastie.

Fazit

Bei Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten Nierenarterienstenose (> 80 % oder 60–80 % mit Druckabfall > 20 mmHg) und Hochdruck oder Niereninsuffizienz bringt eine Nierenarteriendilatation zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie keine Vorteile und kann daher nicht mehr generell empfohlen

werden. Davon unbenommen bleibt die Indikation der fibromuskulären Dysplasie. Für die wenigen Sonderfälle mit rasch fortschreitender Niereninsuffizienz, therapieresistenter Hypertonie und rezidivierenden Lungenödem, die von der Methode profitieren können, fehlt nach wie vor eine überzeugende Studie.

Literatur

- 1 Wheatley K, Ives N, Gray R et al.: Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1953-1962.
- 2 Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ et al.: Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 840-841.
- 3 Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE et al.: Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13-22.
- 4 Bittl JA: Treatment of atherosclerotic renovascular disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 78-79.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Duale Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems – endgültig beerdigt?

Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) senkt nicht nur den Blutdruck, sondern hat darüber hinaus noch organprotektive Wirkungen. Durch Hemmung des Angiotensin Converting Enzyms durch sogenannte ACE-Hemmer, aber auch durch eine Blockade des AT₁-Rezeptors durch AT₁-Blocker (vulgo Sartane) kann dieses System nicht vollständig gehemmt werden. Daher war es nur folgerichtig, zwei verschiedene Ansatzpunkte zu kombinieren, um so einen maximalen Effekt zu erzielen.

In der ONTARGET-Studie (1) (Kombination ACE-Hemmer mit AT₁-Blocker), aber auch in der ALTITUDE-Studie (2) (Kombination ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker mit Renininhibitor) konnte dieser Lösungsansatz keine weiteren Verbesserungen erzielen. Er führte im Gegenteil zu einem erhöhten Risiko für die Patienten bezüglich Hyperkaliämie und Nierenversagen. In einer weiteren Studie (3) wurde nun versucht, ob durch genauere Überwachung der potenziellen Risiken „Nierenfunktion“ und „Hyperkaliämie“ und Dosisanpassung der beteiligten Kombinationspartner nicht doch der Nutzen das Risiko überwiegen könnte.

Es erhielten 1448 Typ-2-Diabetiker mit einer Albumin/Kreatinin-Ratio > 300 mg/g und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 30–89,9 ml/min 100 mg Losartan und Lisinopril (10–40 mg) oder Placebo. Primäre Endpunkte waren eine Verminderung der eGFR um ≥ 30 ml/min bei vorheriger eGFR > 60 ml/min oder eine

Zieschang, M.

Verminderung > 50 % bei vorbestehender eGFR < 60 ml/min, eine terminale Niereninsuffizienz oder Tod. Sekundärer renaler Endpunkt waren die oben beschriebene Verminderung der eGFR oder das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Studie wurde vorzeitig nach einer medianen Nachbeobachtung von 2,2 Jahren wegen Sicherheitsbedenken abgebrochen. In der Monotherapie erreichten 152, in der Kombinationstherapie 132 Patienten den kombinierten Endpunkt. Der Trend zur Verbesserung der sekundären renalen Endpunkte verminderte sich mit der Zeit. Weder für Mortalität noch für kardiovaskuläre Ereignisse zeigten sich Unterschiede. Demgegenüber erhöhte die Kombinationstherapie aber das Risiko einer Hyperkaliämie (6,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre vs. 2,3 pro 100 Patientenjahre für die Monotherapie, $p < 0,001$) und akutem Nierenversagen (12,2 vs. 6,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre, $p < 0,001$).

In einem Editorial kommt de Zeeuw (4) zu folgendem Fazit: „In einer weiteren Studie konnte kein Vorteil einer kombinierten RAS-Blockade für die Patienten gezeigt werden. Trotz günstiger Beeinflussung von Surrogatparametern und eines plausiblen Wirkmechanismus konnten die dadurch geschürten Hoffnungen für das renale und Gesamtüberleben der Patienten nicht vorteilhaft beeinflusst werden“. Dies belegt einmal mehr die Notwendigkeit harter Endpunktstudien.

Fazit

Die kombinierte Blockade des RAS-Systems kann nicht mehr empfohlen werden. Dem fehlenden Nutzen stehen erhöhte Risiken gegenüber.

Literatur

- 1 Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
- 2 Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al.: Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-2213.
- 3 Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al.: Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-1903.
- 4 de Zeeuw D: The end of dual therapy with renin-angiotensin-aldosterone system blockade? *N Engl J Med* 2013; 369: 1960-1962.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Chronischer Pruritus – Differenzialdiagnose und praktische Empfehlungen

Einleitung/Definition

Chronischer Pruritus (CP) ist eine häufige und belastende Begleiterscheinung unterschiedlicher Erkrankungen und definiert durch eine Symptombdauer von mindestens sechs Wochen (1). CP hat keine Altersbegrenzung, typische Anamnese oder Klinik, so dass ein individuelles Vorgehen bei der Diagnostik und Therapie notwendig ist (2).

Ständer, S.
Staubach, P.

Häufigkeit

Aktuelle Studien aus Deutschland belegen, dass 17 % bis 26 % der erwachsenen Bevölkerung an CP leiden (3;4). Mit zunehmendem Alter nimmt CP zu. So geben 12,3 % der 16- bis 30-Jährigen und bis zu 20,3 % der 61- bis 70-Jährigen CP an (4). Die Inzidenz für CP liegt bei 7 % Neuerkrankten pro Jahr (5).

Ätiologie

CP ist Begleitsymptom von dermatologischen, systemischen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen (Tabelle 1). Zum Beispiel ist CP ein Kardinalsymptom der atopischen Dermatitis durch die Entzündung in der Haut. Beteiligt sind T-Lymphozyten (Th2-Typ), die u. a. Interleukin 31 freisetzen, welches an Hautnerven bindet, um so Pruritus hervorzurufen. In den letzten Jahren wurden viele neue Mechanismen der Pruritusentstehung beschrieben einschließlich neuer Rezeptoren (z. B. Gastrin releasing peptide receptor) und Nervenfaserbeteiligung (z. B. Ad-Fasern) (6). Bei vielen Pruritusformen wie z. B. dem CP bei chronischer Niereninsuffizienz sind die genauen Mechanismen noch nicht geklärt. Andererseits wurde herausgefunden, dass bestimmte Mediatoren eine zentrale Rolle in der Pruritusentstehung spielen und sich so als Therapieziel eignen. Zum Beispiel wird das Neuropeptid Substanz P (SP) in der Haut und dem zentralen Nervensystem freigesetzt und führt so zu Pruritus. Gabe eines SP-Antagonisten kann CP wirkungsvoll unterdrücken. Diese Substanzen werden derzeit in klinischen Studien überprüft.

Tabelle 1: Ursachen von chronischem Pruritus (Beispiele) (mod. nach 2)

Kategorie	Diagnose
Dermatosen	atopisches Ekzem, Arzneimittelexantheme, Exsikkationsdermatitis, Mastozytose, Psoriasis, Urtikaria, bullöses Pemphigoid, polymorphe Exantheme in der Schwangerschaft (PEP), kutanes T-Zell-Lymphom insbesondere erythrodermatische Verläufe
systemische Erkrankungen	chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hepatopathien mit Cholestase (z. B. primäre biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, Hepatitis C, medikamentöse Cholestase, extrahepatische Cholestase), M. Hodgkin, Polyzythämia vera, Arzneimittelreaktionen (ohne Exanthem)
neurologische Erkrankungen	brachioradialer Pruritus, Notalgia paraesthetica, postzosterische Neuralgie, Vulvodynie, Neuropathien unterschiedlicher Genese, Multiple Sklerose
psychosomatische und psychiatrische Erkrankungen (somatoformer Pruritus)	Depression, Schizophrenie, taktile Halluzinosen

Klinik

Die klinische Untersuchung eignet sich als erster Schritt, um eine erste differenzialdiagnostische Eingrenzung vorzunehmen. Bei CP können unterschiedliche klinische Hautzustände vorliegen, die sich in drei Gruppen einteilen lassen (1).

- (1) CP entsteht im Rahmen einer Dermatose (*Pruritus auf entzündlicher Haut*). Die Haut ist verändert und CP besteht in den veränderten Arealen.
- (2) CP entsteht auf normal aussehender Haut (*Pruritus auf nicht entzündlicher Haut*, früher: Pruritus sine materia). Ursächlich können systemische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen sein.
- (3) Es dominieren *chronische Kratzläsionen* wie z. B. Erosionen, Knoten oder Papeln. Typische wiederkehrende klinische Bilder sind unter Eigennamen als Prurigo nodularis oder Lichen simplex bekannt.

Welche Untersuchungen sind obligat?

Klinische Untersuchung zur Festlegung der Gruppe (2):

- Gruppe 1: Entnahme einer Hautbiopsie, wenn die Hauterkrankung nicht eindeutig zuzuordnen ist. Je nach klinischem Befund weitere Untersuchungen (z. B. bei atopischer Dermatitis Bestimmung von IgE, ggf. Allergiediagnostik)
- Gruppe 2: Laboranalysen zum Ausschluss von häufigen Systemerkrankungen (Tabelle 2). Bei lokalisiertem CP wie z. B. dem brachioradialen Pruritus muss eine Spinalkanalstenose der Halswirbelsäule per MRT ausgeschlossen werden.
- Gruppe 3: Kann als Ursache eine Dermatose, die durch die Kratzläsionen verschleiert wird, oder eine Systemerkrankung haben.

Tabelle 2: Laborchemische und apparative Diagnostik bei Patienten mit chronischem Pruritus (mod. nach 2)

Basisuntersuchungen	
Gruppe 1	Je nach Klinik ggf.: <ul style="list-style-type: none"> • bakteriologische und mykologische Abstriche • Skabiesmilben-Nachweis (Nativ oder Hautbiopsie) • Hautbiopsie (Histologie, direkte Immunfluoreszenz, Elektronenmikroskopie)
Gruppe 2 initiale Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • BSG / CRP • Blutbild mit Differenzialblutbild • Kalzium, Kreatinin, Harnstoff • GGT, GPT, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Hepatitis-B/C-Serologie • Eiweiß, Glukose, ggf. HbA_{1c} • TSH, Ferritin • Urinstatus • Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut • nur bei analem Pruritus: Wurmeier, Parasiten, PSA • Röntgen Thorax, Sonographie Abdomen, Lymphknoten • ggf. MRT Hals- oder Brustwirbelsäule, CTs • ggf. psychosomatische oder psychiatrische Fachuntersuchung
Gruppe 3	<ul style="list-style-type: none"> • Hautbiopsie (Histologie, direkte Immunfluoreszenz) • initiale Untersuchungen (siehe Gruppe 2)

Therapieprinzipien

Folgende Therapieprinzipien und stufenweise Therapie haben sich bei CP jeglicher Ursache bewährt (2):

1. Stufe: Therapie der Grunderkrankung, rückfettende Basistherapie, topische Therapie (siehe unten), ggf. topische Kortikosteroide, ggf. nicht sedierende systemische H₁-Antihistaminika (ggf. Hochdosis).

2. Stufe: symptomatisch ursächlich angepasste Therapie (zumeist „Off-Label-Use“), z. B.:

- Gabapentin bei chronischen Nierenerkrankungen (in reduzierter Dosis bei Niereninsuffizienz), brachioradialem Pruritus,
- Rifampicin oder Naltrexon bei hepatobiliären Erkrankungen,
- Cyclosporin bei atopischer Dermatitis (Maximalform).

3. Stufe: symptomatische topische und/oder systemische Therapie, z. B. Capsaicin, Calcineurininhibitoren, UV-Therapie, Pregabalin.

Additive Therapie in jeder Stufe: bei Schlafstörung: sedierende H₁-Antihistaminika, Tranquilizer, Antidepressiva oder Neuroleptika, psychosomatische Betreuung, ggf. Verhaltenstherapie bei automatisiertem Kratzverhalten; bei erosiven Kratzläsionen: desinfizierende Maßnahmen (z. B. Lavasept®), Lokalsterioide.

Ausführliche Empfehlungen zur spezifischen Therapie sind der S2K-Leitlinie „Chronischer Pruritus“ zu entnehmen.

Praktische Vorschläge: Magistralrezepturen

Bei Vorliegen von Kratzläsionen oder Dermatosen bietet die topische Therapie eine gute Möglichkeit, das Symptom zu beeinflussen. Hier sind Magistralrezepturen, das heißt etablierte Rezepturen für eine äußerliche Therapie hilfreich. Durch die neue Apothekenbetriebsordnung 2012 sind Magistralrezepturen, die auf ihre Qualität (Plausibilität) überprüft wurden, zu bevorzugen. Individualrezepturen sollten wenn möglich gemieden werden (7). Das Neue Deutsche Rezepturformularium (NRF) bietet hier viele Möglichkeiten der Anwendung (8). Diese sind gerade bei z. B. nächtlichem Pruritus gut vom Patienten selbstständig anwendbar, um Pruritus kurzfristig z. B. mittels Menthol zu unterdrücken.

Basistherapie: Hydratisierende, gleichzeitig rückfettende Grundlagen sind gefordert. Harnstoff-, Glycerin-, Polidocanol- und Natriumchlorid-haltige Externa sind empfehlenswert. Gerade wenn größere Mengen (> 100 Gramm) bei täglicher Anwendung rezeptiert werden, ist die Rezeptur kostengünstiger. Grundsätzlich sind lipophile Grundlagen bei trockener Haut zu bevorzugen. Beispiele: Lipophile Harnstoff-Natriumchlorid-Salbe NRF 11.75., Lipophile Polidocanol-Creme 5 % mit Harnstoff 5 % NRF 11.120. Im Akutstadium sind hydrophile Externa empfehlenswert. Beispiel: Hydrophile Polidocanol-Creme 5/10 % NRF 11.118, Polidocanol-600-Zinkoxidschüttelmixtur 3/5/10 % NRF 11.66 (8;9).

Kombinationstherapien: Häufig ist im Akutstadium des Pruritus eine antiinflammatorische und desinfizierende Therapie (bei Infektionen) erforderlich: Hydrophile Triamcinolonacetoneid-Creme 0,025/0,05/0,1 % mit Chlorhexidindigluconat 1 % NRF 11.136., Hydrophile Triclosan-Creme 1–2 % NRF 11.135, Lipophile Triclosan-Creme 0,5 % NRF 11.122., Polihexanid-Macrogolsalbe 0,04/0,1 % NRF 11.131 (8;9).

Teer- und schieferöhlhaltige Magistralrezepturen sind bei sehr therapieresistentem Pruritus eine altbewährte Therapieoption mit überzeugender Wirksamkeit. Teer in Arzneibuchqualität steht als Steinkohleteer (LCD-Liquor carbonis detergens), sulfoniertes Schieferöl als Ammonium-Bitumino-Sulfonat zur Verfügung. Beispiele: Hydrophile LCD-Creme 5/10 % NRF 11.86., Lipophile Steinkohlenteersalbe 2–20 % NRF 11.46., Lipophile Ammoniumbituminosulfonat-Creme 5/10/20 % NRF 11.12., Hydrophile Zinkoxid-Paste 40 % mit Ammoniumbituminosulfonat 5 % NRF 11.108 (8;9). Capsaicin hat sich als potentes, antipruritogenes Phytotherapeutikum bewährt, das niedrig dosiert und dann steigernd in der Pruritus-therapie erfolgreich angewandt wird. Zwei Rezepturen stehen je nach Hautzustand zur Verfügung: Hydrophile Capsaicinoid-Creme 0,025/0,05/0,1 % NRF 11.125., Lipophile Cayennepfefferdickextrakt-Creme 0,025/0,05/0,075/0,1/0,25/0,5/1 % NRF 11.141 (10). Menthol wird in der Literatur gerne erwähnt. Eine Magistralrezeptur ist in Planung, steht bislang nicht zur Verfügung. Eine auf Plausibilität überprüfte Individualrezeptur: 1–3 % Levomenthol, 2 % Campher in DAC Basiscreme (9).

*Menthol 1%
D-Campher 2%
Chloralhydrat 3%
DAC Basiscreme ad 100,0 g*

*2x täglich über 2 Wochen
dünn auf die betroffenen
Hautstellen auftragen*

*Rp. Hydrophile
Capsaicinoid-Creme 0,025
NRF 11.125. 50,0*

*2-4 mal täglich über 5 Tage
auf die betroffenen Stellen
auftragen. Der Wirkungseintritt
kann verzögert nach
1-5 Tagen auftreten.*

Abbildung 1:
Rezepte aus der Praxis

Fazit

Chronischer Pruritus (CP) ist verbreitet: Aktuelle Studien aus Deutschland belegen, dass 16,8 % bis 23 % der erwachsenen Bevölkerung an CP leiden. Bei vielen Pruritusformen wie z. B. dem CP bei chronischer Niereninsuffizienz sind die genauen Mechanismen nicht geklärt. Bei anderen wurden bestimmte Mediatoren gefunden. Klinisch ist Pruritus auf entzündlicher Haut, auf normal aussehender Haut und Pruritus bei chronischen Kratzläsionen zu unterscheiden. Diagnostisch muss eine Haut- und eine systemische Erkrankung erfasst oder ausgeschlossen werden (Übersicht zur Diagnostik siehe Tabellen 1 und 2). Die Therapieprinzipien sind (a) eine hydratisierende, gleichzeitig rückfettende lokale Behandlung

mit Harnstoff-, Glycerin-, Polidocanol- und Natriumchlorid-haltigen Externa, (b) eine symptomatisch ursächlich angepasste Therapie, z. B.: Gabapentin bei chronischen Nierenerkrankungen, (c) eine symptomatische topische und/oder systemische Therapie z. B. Capsaicin, Calcineurininhibitoren, UV-Therapie, Pregabalin. Als additive Therapie kommen sedierende H₁-Antihistaminika u. a. in Betracht. Unverzichtbar sind vielfach Magistralrezepturen mit u. a. Menthol. Die Therapie ist in der S2K-Leitlinie „Chronischer Pruritus“ im Detail dargestellt und im Internet verfügbar. Nicht selten stellt die CP den einzelnen Arzt vor solche Probleme, dass die Vorstellung in einem fachärztlichen Zentrum angezeigt ist.

Literatur

- 1 Ständer S, Weisshaar E, Mettang T et al.: Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 291-294.
- 2 Ständer S, Darsow U, Mettang T et al.: S2K-Leitlinie – Chronischer Pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 Suppl 4: S1-27.
- 3 Mattered U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A et al.: Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 674-679.
- 4 Ständer S, Schafer I, Phan NQ et al.: Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology* 2010; 221: 229-235.
- 5 Mattered U, Apfelbacher CJ, Vogelsgang L et al.: Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 532-537.
- 6 Akiyama T, Carstens E: Neural processing of itch. *Neuroscience* 2013; 250: 697-714.
- 7 Wolf G: [Amendment to the pharmacy operations regulation 2012. New regulations in the field of dermatological formulations]. *Hautarzt* 2012; 63: 606-607.
- 8 ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.): Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Loseblattsammlung. 6. Ergänzungslieferung, Eschborn: Govi-Verlag, 2012.
- 9 Staubach P, Metz M: Magistral formulations and pruritus therapy – What is established, what is confirmed, what is new? *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 1049-1055.
- 10 Ständer S, Metz D: Treatment of pruritic skin diseases with topical capsaicin. In: Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer AB, McGlone F (Hrsg.): *Itch: Basic mechanisms and therapy*. New York: Marcel Dekker, 2004; 287-304.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

Prof. Dr. med. Sonja Ständer,
Münster
sonja.staender@
uni-muenster.de

Prof. Dr. med. Petra Staubach,
Mainz

Der Schwindel – die Sicht des Neurologen

Einleitung

Schwindel ist mit einer Prävalenz von bis zu 23 % das zweithäufigste Symptom in der Neurologie nach Kopfschmerzen und zugleich eine der häufigsten Beschwerden beim Arztbesuch allgemein (1). Die Lebenszeitprävalenz (Häufigkeit der Personen, die einmal in ihrem Leben an einer bestimmten Erkrankung leiden) für peripher-vestibulären Schwindel liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 7,4 % (2). Für die klinische Praxis ist es meistens ausreichend, die häufigsten Erkrankungen zu kennen, nach denen sich fast 90 % aller Patienten mit Schwindel einordnen lassen (Tabelle 1, Abbildung 1).

Obermann, M.

Tabelle 1: Die häufigsten Schwindelerkrankungen aus 4403 Patienten des Schwindel-Zentrums Essen

1. Phobischer Schwankschwindel	29,2 %
2. Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV)	13,3 %
3. Neuritis vestibularis bzw. residuelles peripher-vestibuläres Defizit	11,3 %
4. Zentral-vestibulärer Schwindel	7,9 %
5. Vestibuläre Migräne	7,6 %
6. Morbus Menière	7,6 %
7. Bilaterale Vestibulopathie	6,1 %
8. Somatoformer Schwindel	3,2 %
9. Vestibularisparoxysmie	2,6 %
10. Sonstiges / unklar	11,2 %

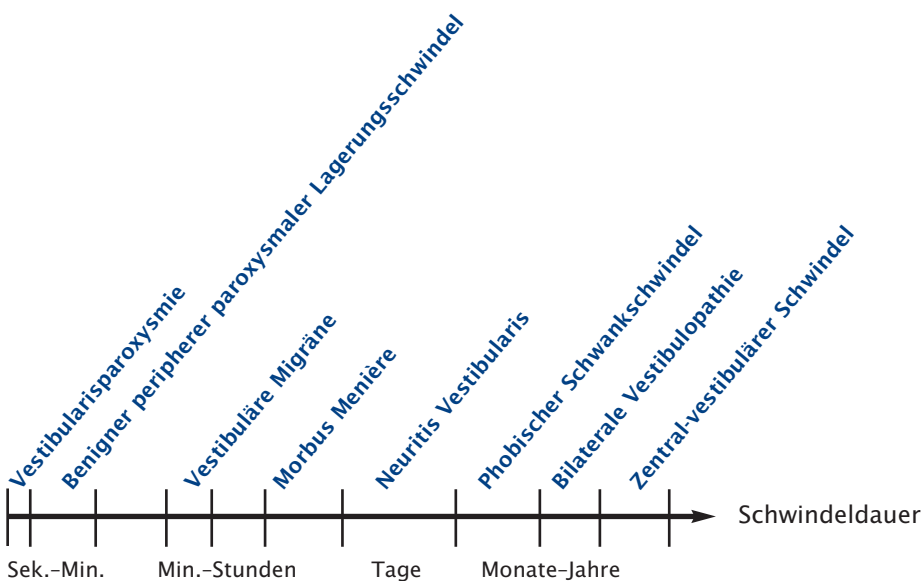


Abbildung 1: Differenzialdiagnose der häufigsten Schwindelerkrankungen anhand der Symptombdauer

Zentral-vestibulärer Schwindel

Häufigste Ursache sind ischämische Schlaganfälle oder Blutungen im Bereich des Hirnstamms und des Kleinhirns. Aber auch entzündliche Läsionen durch Multiple Sklerose, oder Kleinhirndegeneration, Demenzen, Tumoren oder eine Meningitis/Enzephalitis können zu einem zentral-vestibulären Schwindel führen. Häufig zeigen sich weitere fokalneurologische Ausfälle wie Augenbewegungsstörungen (Blickrichtungs-, Up- oder Downbeat-Nystagmus), Arm- oder Beinataxie oder Sprech- und Schluckstörungen.

Ein richtungswechselnder Nystagmus, eine Skew Deviation (vertikale Divergenz der Bulbi) und ein normaler Kopfpulstest (Untersuchung des vestibulo-okulären Reflexes) sind Hinweise auf das Vorliegen einer zentral-vestibulären Schädigung. Dies hat eine Spezifität von 96 % bei einer Sensitivität von 100 % und ist somit verlässlicher als ein MRT (3). Chronische Gang- und Standunsicherheit ist ein häufiges Symptom einer Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen, wie der spino-zerebellären Ataxie, Friedreich-Ataxie, verschiedenen Parkinson-Syndromen, Normaldruckhydrozephalus und andere. Die zusätzlich vorhandenen neurologischen Symptome ermöglichen häufig eine klare Abgrenzung zu peripher-vestibulären Ursachen.

Neuritis vestibularis und residuelles peripher vestibuläres Defizit

Häufig ist dies die Folge einer unerkannten oder nicht behandelten Neuritis vestibularis, langjährigem Verlauf eines M. Menière oder Residuum eines Traumas oder einer Operation. Die Patienten klagen häufig über einen permanenten Schwankschwindel mit Gangunsicherheit, der fast ausschließlich bei Bewegung auftritt und im Liegen und Sitzen nicht oder kaum vorhanden ist. Typischerweise nimmt die Schwindelsymptomatik und Gangunsicherheit auf unebenem Boden (bei Wegfall der somatosensorischen Rückmeldung) und im Dunkeln (bei Wegfall der visuellen Kontrolle) zu. In der klinischen Untersuchung fallen ein pathologischer Kopfpulstest und ggf. ein Provokationsnystagmus auf. Die Stand- und Gangunsicherheiten sind in den erschwerten Gangversuchen und im Romberg-Stehversuch objektivierbar. Therapeutisch sind Stand- und Gangtraining zur zentral-vestibulären Kompensation zu empfehlen, was das Informationsdefizit des geschädigten Gleichgewichtorgans durch andere Sinne (Sehen, Tiefensensibilität) kompensiert. Die Übungen sollten von Physiotherapeuten angeleitet und konsequent täglich durchgeführt werden; sie führen nach oftmals mehreren Wochen oder Monaten zu einer Besserung.

Bilaterale Vestibulopathie

Die bilaterale Vestibulopathie ist charakterisiert durch eine in Dunkelheit und auf unebenem Grund akzentuierte Gangunsicherheit mit Schwankschwindel sowie Oszillopsien (Scheinbewegungen der Umwelt) (4). Die häufigsten Ursachen sind ein bilateraler M. Menière, ototoxische Aminoglykoside, ggf. in Kombination mit Furosemid, und Enzephalitis oder Meningitiden. Leider bleibt in mehr als 50 % der Fälle die Ursache unklar (5). Ein beidseits pathologischer Kopfpulstest und/oder eine fehlende vestibuläre Erregbarkeit in der kalorischen Testung sind diagnostisch wegweisend. Durch konsequentes Gang- und Gleichgewichtstraining (wie oben beschrieben) kommt es vielfach zu einer Besserung der Gangunsicherheit (6).

Psychosomatischer Schwindel

Der phobische Schwankschwindel ist die häufigste psychosomatische Schwindelform. Häufig kommt es in Folge einer ursprünglich organischen Schwindelerkrankung zu der Entwicklung eines phobischen Schwankschwindels. Die meisten Patienten leiden unter einem diffusen, permanent vorhandenem, aber in der Intensität zum Teil stark fluktuierenden Schwank-, Dreh- oder Liftschwindel oder lediglich an einem unspezifischen Benommenheitsgefühl. Häufig wird auch über ein Gefühl der Leere im Kopf sowie über diffusen Kopfdruck geklagt. Die oft beklagte Gangunsicherheit oder ein vermeintliches Torkeln ist nur subjektiv vorhanden und kann in der Regel vom engeren Umfeld nicht objektiviert werden. Es kommt zu übersteigertem Wahrnehmen physiologischer Körperschwankung mit konsekutiv vermehrter Haltungskontrolle und aktiven, kleinsten Gegenbewegungen, die das Schwindel- und Gangunsicherheitserleben noch verstärken. Meist entwickelt sich auch ein ausgeprägtes Vermeidungsverhalten. Interessanterweise bessert sich die Symptomatik durch körperliche Bewegung, angenehme Ablenkung und Alkohol. Andere psychosomatische Schwindelformen lassen sich bereits im initialen Gespräch vermuten (z. B. Angststörungen, Panikattacken und Phobien wie Agoraphobie, soziale Phobie oder Klaustrophobie). Sehr oft bestehen auch Komorbiditäten wie Depression oder Persönlichkeitsstörungen.

Die Therapie richtet sich nach dem zugrunde liegenden Auslöser. Bei Verdacht auf eine schwerwiegende psychosomatische Grunderkrankung sollte eine psychosomatisch-psychotherapeutische Behandlung so schnell wie möglich angestrebt werden. In Abhängigkeit von der Ausprägung der Symptomatik kann eine supportive antidepressive, Angst behandelnde Therapie z. B. mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI; z. B. Citalopram 20 mg/Tag.) ergänzt werden.

Bei leichter betroffenen Patienten besteht die Therapie aus Aufklärung und Eigendesensibilisierung. Hierbei sollen Situationen bewusst gesucht werden, die aus Angst Schwindel auszulösen oder zu verstärken, bisher gemieden wurden. Auch regelmäßiger Ausdauersport hat einen unterstützenden Effekt. Bei ca. 75 % der Betroffenen kommt es zu einer Beschwerdebesserung innerhalb von einigen Monaten (7;8).

Morbus Menière

Der M. Menière ist charakterisiert durch rezidivierend, attackenförmig auftretenden starken Drehschwindel über mindestens 20 Minuten bis zu mehreren Stunden Dauer, sowie einer begleitenden Hörminderung, Ohrdruck und/oder Tinnitus auf dem betroffenen Ohr. Als Ursache des M. Menière wird ein endolymphatischer Hydrops im Innenohr mit Einreißen der Reissner-Membran angenommen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei bis zu der Hälfte der Patienten zu einem bilateralen Befall (9), einer persistierenden Hörminderung (meist als Tiefton-Schwerhörigkeit) sowie zu einem residuellen peripher-vestibulären Defizit. Im Rahmen einer akuten Attacke können Antivertigonosa wie Dimenhydrinat zur symptomatischen Therapie gegeben werden (10). Zur Prophylaxe wird derzeit eine hochdosierte Therapie mit Betahistin dreimal 24 bis 48 mg empfohlen (10;11) und in einer noch laufenden Studie auf Wirksamkeit geprüft. In therapieresistenten Fällen besteht die Indikation zur intratympanalen Applikation von Gentamicin ggf. wiederholt in

mehrwöchigen Abständen (10). Auf diese Weise wird bewusst ein peripher-vestibuläres Defizit induziert damit keine Attacken mehr auftreten können bzw. der Schwindel nicht mehr wahrgenommen wird (12), mit dem Risiko einer zusätzlichen cochleären Schädigung mit Taubheit auf dem betroffenen Ohr.

Vestibuläre Migräne

Die wichtigste Differenzialdiagnose zum M. Menière ist die vestibuläre Migräne. Diese manifestiert sich meistens als attackenförmig auftretender Schwindel, mit Übelkeit und Erbrechen über mehrere Minuten bis zu einer halben Stunde mit anschließendem hemikraniellen Kopfschmerz mit den typischen Migränebegleitsymptomen wie Licht- und Lärmempfindlichkeit, Rückzugstendenz und Verschlechterung bei körperlicher Belastung. Die Attackendauer beträgt Minuten bis hin zu vielen Stunden (10). In bis zu 30 % der Fälle kommt es gar nicht zu Kopfschmerzen (13;14). Hilfreich ist in einem solchen Fall das aktive Fragen nach einer Migräne als Vorerkrankung und nach einer positiven Familienanamnese. In der Normalbevölkerung besteht eine Lebenszeitprävalenz von immerhin 1 % (15). Treten zusätzlich noch andere Hirnstammsymptome hinzu, spricht man von einer Basilarismigräne. Zur Therapie der Attacken und Prophylaxe bei Migräne sei auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verwiesen.

Vestibularisparoxysmie

Die Vestibularisparoxysmie ist eine seltene Erkrankung mit nur über wenige Sekunden andauerndem Dreh- oder Schwankschwindel. Ätiologisch wird ähnlich der Trigeminusneuralgie ein pathologischer Gefäß-Nerven-Kontakt meist der A. cerebelli inferior anterior mit dem N. vestibularis angenommen (16). Falls auch der cochleäre Anteil des N. vestibulocochlearis betroffen ist, kann es auch zu einer einseitigen Hörminderung oder zu Tinnitus kommen. Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Carbamazepin ist diagnostisch wegweisend (16).

Benigner peripherer-paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV)

Der benigne periphere paroxysmale Lagerungsschwindel ist eine der häufigsten Schwindelformen und kann zuverlässig ohne weitere apparative Zusatzuntersuchungen diagnostiziert werden. Hierzu hat sich das modifizierte, diagnostische Lagerungsmanöver nach Dix-Hallpike (17) bewährt, bei dem der auf der Untersuchungsliege sitzende Patient mit um 45° gedrehtem Kopf zur Gegenseite zunächst zu einer Seite, dann zur anderen Seite gelegt wird. Handelt es sich um einen BPPV des rechten posterioren Bogengangs, so zeigt sich ein charakteristischer Lagerungsnystagmus mit nach unten schlagenden Augen und leicht rotatorischer Komponente bei Lagerung nach rechts. Ursache sind meistens von der Matrix losgelöste Otholithen, die in den Bogengang gelangen und sich dort an der tiefsten Stelle ablegen (18). Seltener können auch der horizontale Bogengang (10 %; h-BPPV) und der anteriore Bogengang (2 %; a-BPPV) betroffen sein (19). Die Therapie des BPPV besteht aus einfachen Befreiungsmanövern z. B. nach Sèmont (20) oder Epley (21). Die Übungen sollten auch zu Hause weiter durchgeführt werden, bis kein Schwindel mehr ausgelöst werden kann. In bis zu 30 % der Fälle kann es innerhalb der ersten sechs Monate zu einem Rezidiv kommen (22).

Fazit

Schwindel ist ein sehr häufiges Symptom. Anamnese und klinische Untersuchung sind in aller Regel ausreichend, um eine korrekte Arbeitsdiagnose bei Schwindelbeschwerden zu stellen. Peripher-vestibuläre Schädigungen sind gekennzeichnet durch bewegungsabhängigen Schwankschwindel, der in Dunkelheit und auf unebenem Boden zunimmt, im Sitzen und Liegen aber kaum vorhanden ist. Therapie ist physiotherapeutisches Gleichgewichtstraining. Der phobische Schwankschwindel ist gekennzeichnet durch fluktuierende Sym-

ptomatik, Exazerbation in bestimmten Situationen und Besserung durch Ablenkung, Alkohol und Sport. Adäquat behandelt, hat er eine gute Prognose. Die vestibuläre Migräne und der M. Menière unterscheiden sich durch ihre Begleitsymptomatik. Therapie des M. Menière ist Betahistin bis zu dreimal 48 mg täglich. Die Differenzialdiagnose Vestibularisparoxysmie und benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) wird durch den beim BPPV auslösbaren charakteristischen Lagerungsnystagmus vereinfacht.

Literatur

Die Zahlen im Text beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis, das beim Verfasser abgerufen werden kann.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

PD Dr. med. Mark Obermann, Essen
mark.obermann@uni-due.de

Colchicin bei Perikarditis – eine Chronologie

Die Basistherapie der akuten und rezidivierenden Perikarditis kann initial mit Acetylsalicylsäure, ASS (2–4 g täglich, aufgeteilt in drei Dosen), Ibuprofen (400–600 mg 3 x täglich) oder Indometacin (25–50 mg 3 x täglich) begonnen werden. Die Erhaltungstherapie erstreckt sich über 2 bis 4 Wochen (bei Komplikationen länger), wobei die Dosis reduziert werden kann, wenn sich die CRP-Werte normalisieren (1).

Meyer, F. P.

1987: Eine Colchicin-Kasuistik

Bei drei Patienten wurde eine „spektakuläre“ Rezidivfreiheit von 15, 24 bzw. 36 Monaten nach dem Beginn einer Colchicin-Therapie (0,5 mg täglich) beschrieben, wobei sich die Autoren auf die günstige Wirkung gegen die rezidivierende Polyserositis bei familiärem Mittelmeerfieber bezogen (2).

2004: Europäische Leitlinien

Bereits 2004 wurde in den europäischen Leitlinien zu Diagnose und Therapie perikardialer Erkrankungen eine Empfehlung zum Einsatz von Colchicin (0,5 mg 2 x täglich) entweder als Monotherapie oder gemeinsam mit nichtsteroidalen Antirheumatika zur Therapie der akuten Perikarditis und zur Vermeidung von Rezidiven gegeben; trotz der unzureichenden Datenlage immerhin als Evidenzklasse 2a (3), sicher auch unter dem Einfluss des israelischen Kardiologen Yehuda Adler.

2005: COPE (COLchicine for acute PERicarditis)-Studie

COPE war eine prospektive, randomisierte, nicht verblindete Studie, an der 120 Patienten (60 ± 19 Jahre, 54 Männer) aus zwei italienischen Zentren mit der ersten Episode einer akuten Perikarditis (idiopathisch, viral) teilnahmen (4).

Randomisation: Gruppe 1 (60 Patienten) ASS 800 mg oral alle 6 oder 8 Stunden für 7 bis 10 Tage, mit reduzierter Dosis über 3 bis 4 Wochen. Gruppe 2 (60 Patienten) mit der ASS-Basistherapie plus Colchicin initial 1–2 mg, gefolgt von 0,5–1,0 mg über 3 Monate. Kortikosteroide wurden nur zurückhaltend verordnet: 10 bzw. 9 Patienten in den Gruppen 1 und 2.

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate. Primärer Endpunkt war die Rezidivrate: ASS 33 %, Colchicin 12 %. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 21 % und einem NNT-Wert (number needed to treat) = 5! In der ASS/Colchicin-Gruppe litten 5 Patienten unter Diarrhoe.

2005: CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis)-Studie

CORE war eine prospektive, randomisierte, nicht verblindete Studie, an der 84 Patienten (im Mittel 54 Jahre, 29 Männer) mit der ersten Episode eines Perikarditisrezidivs teilnahmen (5).

Randomisation: Gruppe 1 (42 Patienten): ASS-Basistherapie. Gruppe 2 (42 Patienten): ASS-Basistherapie plus Colchicin (0,5–1,0 mg täglich über 6 Monate, (5)).

Primärer Endpunkt war die Rezidivrate: Unter ASS 45 %, unter ASS plus Colchicin 21 % ($p = 0,04$). Im Nachbeobachtungsmonat 18 betrug die Rezidivrate 51 % bzw. 24 % ($p = 0,02$), das bedeutet eine ARR = 27 % und einen NNT-Wert = 4. Die symptomfreien Perioden betrug im Mittel 11 bzw. 17 Monate ($p = 0,007$).

Der Nachfolger von CORE war im Jahr 2011 die CORP-Studie (8).

2007: ICAP (Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis)

Für eine uneingeschränkte Colchicin-Empfehlung reichten die Ergebnisse der COPE-Studie (unverblindet, mit relativ wenigen Patienten) natürlich noch nicht aus. Deshalb wurde von derselben Arbeitsgruppe eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie über 18 Monate geplant, an der mindestens 240 Patienten aus 10 bis 20 italienischen Zentren teilnehmen sollten – genannt ICAP (6).

2008: Corticosteroide for Recurrent Pericarditis

In dieser Studie wurde primär die Wirkung unterschiedlicher Kortikosteroid-Dosen bei rezidivierender Perikarditis untersucht. Die Studie war nicht randomisiert und nicht verblindet. 80 % der Patienten erhielten zusätzlich Colchicin (0,5–1,0 mg täglich). Aussagen zu dessen Wirksamkeit waren natürlich nicht möglich (7).

2011: CORP (COLchicine for Recurrent Pericarditis)

In diese prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische italienische Studie wurden 120 Patienten nach dem ersten Rezidiv mit Perikarditis einbezogen (8). Alle Patienten erhielten die konventionelle Therapie mit ASS oder Ibuprofen.

Randomisation: Colchicin (1–2 mg am 1. Tag, gefolgt von 0,5 oder 1,0 mg täglich über 6 Monate) versus Placebo (je 60 Patienten). Primärer Endpunkt war die Rezidivrate nach 18 Monaten. Sie betrug in der Placebo-Gruppe 55 % und in der Colchicin-Gruppe 24 %. Das bedeutet eine ARR = 31 %, einen NNT-Wert = 3 und $p < 0,001$! Gastrointestinale Beschwerden traten bei 5 bzw. 7 % der Patienten auf. Damit wurden die Ergebnisse der CORE-Studie valid bestätigt.

2013: ICAP (Investigation on Colchicin for Acute Pericarditis)-Studie

Die vorläufigen Ergebnisse aus der COPE-Studie (4) werden nun in der schon 2007 angekündigten ICAP-Studie (6) nachdrücklich verifiziert. Das Studiendesign entspricht den gegenwärtigen Anforderungen (9).

Die Studie wurde in fünf Zentren in Norditalien durchgeführt. Die Diagnose stützte sich auf die typischen Symptome: schneidende pleuritische Thoraxschmerzen, die im Sitzen und beim Vorlehnen abnahmen und auf das perikarditische Reiben. Einzelheiten zur Studie und zu den Ergebnissen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Colchicin bei akuter Perikarditis, ICAP-Studie (modifiziert nach 9)

240 Patienten (im Mittel 52 Jahre, 60 % Männer) nach der ersten Episode einer akuten Perikarditis (idiopathisch, viral 77 %, postkardiales Trauma 20 %, in Verbindung mit Bindegeweberkrankungen 3 %) mit einer antiinflammatorischen Basistherapie (Placebo-Gruppe: 80 % ASS, 15 % Ibuprofen, 5 % Prednison. Colchicin-Gruppe 72 % ASS, 20 % Ibuprofen, 8 % Prednison) wurden randomisiert: Colchicin (0,5 mg 2 x täglich für Patienten > 70 kg; 0,5 mg 1 x täglich für Patienten ≤ 70 kg) versus Placebo über 3 Monate. Primärer Endpunkt: anhaltende oder wiederkehrende Perikarditis während der Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten.

Ereignis	Placebo (n = 120) %	Colchicin (n = 120) %	ARR %	NNT n	NNH n	p
Primärer Endpunkt	37,5	16,7	20,8	5	—	< 0,001
Anhaltende Perikarditis	16,7	7,5	9,2	11	—	0,046
Wiederkehrende Perikarditis	20,8	9,2	11,6	9	—	0,02
Anhaltende Symptome nach 72 h	40,0	19,2	20,8	5	—	0,001
Remissionsrate nach 1 Woche	58,3	85,0	26,7	4	—	< 0,001
Hospitalisierungsrate	14,2	5,0	9,2	11	—	0,02
Gastrointestinale Beschwerden *	8,3	9,2	- 0,9	—	111	0,67
Studienabbruch	8,3	11,7	- 3,4	—	29	0,52

* Diarrhoe, Nausea, Krämpfe, abdominale Schmerzen, Erbrechen

ARR: absolute Risikoreduktion (negative Werte: Risikoerhöhung); NNT: number needed to treat; NNH: number needed to harm

Danach wirkt Colchicin sehr rasch und ist in Kombination mit einer üblichen entzündungshemmenden Therapie sehr effektiv. Die Nebenwirkungsrate ist erstaunlich gering. Offen ist derzeit noch, wie lange die Colchicin-Therapie durchgeführt werden sollte, um sie als optimal bezeichnen zu können. Die Dauer über drei Monate in ICAP bezieht sich auf frühere Studien.

2014: Fragen und Probleme

Dass Colchicin antiinflammatorisch wirkt, darf angenommen werden. Der genaue Wirkungsmechanismus ist allerdings noch unbekannt. Imazio et al. (10) spekulieren, dass die Bildung von Mikrotubuli gestört, konsekutiv die Zellteilung eingeschränkt und die Vermehrung von Entzündungszellen verhindert wird. So soll die Colchicin-Konzentration in den Granulozyten 16-fach höher sein als im Plasma.

Colchicin ist zur symptomatischen „Add-on“-Therapie der Perikarditis noch nicht zugelassen. Trotzdem könnte man sich auf der Basis der vorliegenden Daten vorstellen, dass Colchicin neben ASS oder Ibuprofen angewendet wird: Initialdosis: 2 x 1 mg für 2 Tage; Erhaltungsdosis: Patienten ≤ 70 kg 0,5 mg täglich, Patienten > 70 kg 1,0 mg täglich; Therapiedauer: akute Perikarditis 3 Monate, rezidivierende Perikarditis 6 bis 12 Monate. Diese „Off-Label-Therapie“ ist gerechtfertigt, weil die Ergebnisse kontrollierter klinischer Prüfungen veröffentlicht sind und einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen. Notwendig ist dabei unbedingt eine besonders sorgfältige Aufklärung der Patienten mit schriftlicher Dokumentation.

Als Präparat kommen in Deutschland Colchicum-Dispert® Tabletten (0,5 mg pro Tablette) in Betracht.

Fazit

Bei idiopathischer, viraler, akuter und rezidivierender Perikarditis kann Colchicin (0,5 mg oder 1,0 mg täglich) über mehrere Monate als adjuvante Therapie neben Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen eingesetzt werden.

Da die Anwendung außerhalb der Zulassung erfolgt, ist es ratsam, die Patienten besonders sorgfältig aufzuklären und die Information zu dokumentieren.

Literatur

- 1 Imazio M, Brucato A, Trincherio R, Adler Y: Diagnosis and management of pericardial diseases. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 743-751.
- 2 Rodriguez dIS, Guindo SJ, Marti C, V, Bayes de LA: Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet* 1987; 2: 1517.
- 3 Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD et al.: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 587-610.
- 4 Imazio M, Bobbio M, Cecchi E et al.: Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005; 112: 2012-2016.
- 5 Imazio M, Bobbio M, Cecchi E et al.: Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1987-1991.
- 6 Imazio M, Cecchi E, Ierna S, Trincherio R: Investigation on colchicine for acute pericarditis: a multicenter randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of colchicine as adjunct to conventional therapy in the treatment and prevention of pericarditis; study design and rationale. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8: 613-617.
- 7 Imazio M, Brucato A, Cumetti D et al.: Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 2008; 118: 667-671.
- 8 Imazio M, Brucato A, Cemin R et al.: Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 409-414.
- 9 Imazio M, Brucato A, Cemin R et al.: A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013; 369: 1522-1528.
- 10 Imazio M, Brucato A, Trincherio R et al.: Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J* 2009; 30: 532-539.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Herrn Dipl.-Biol. Henry Pachl (Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin) danke ich herzlich für die Hilfe bei der Beschaffung der umfangreichen Literatur.

Prof. em. Dr. med. F. P. Meyer, Wanzleben-Börde
U.F.Meyer@gmx.de

Die Therapie der Akne vulgaris

Wir hatten zu diesem Thema im Jahre 2000 einen Überblick gebracht (1). Obwohl der therapeutische Fortschritt seitdem nicht grundsätzlicher Natur ist, ist doch so viel weitere Erfahrung dazugekommen, dass wir erneut eine Zusammenfassung bringen möchten. Anlass dazu ist ein Übersichtsartikel im British Medical Journal (2). Nicht nur Dermatologen und Allgemeinärzte sind mit diesem Problem konfrontiert, sondern auch so manche Ärztin und Arzt in ihrer Eigenschaft als Eltern. Jeder, der in seiner Jugend selbst von der Akne befallen war, weiß, welche psychosoziale Auswirkung diese Erkrankung hat. Die schlimmsten Läsionen blühen ja genau dann auf, wenn es zur großen Party gehen soll.

Höffler, D.

Die Akne wird in drei Kategorien eingeteilt:

1. Die milde Form. Sie ist auf das Gesicht begrenzt. Die Komedonen sind entweder nicht entzündet oder offen und gering entzündet.
2. Die gemäßigte Form. Sie ist durch eine größere Zahl von entzündeten Papeln und Pusteln gekennzeichnet.
3. Die schwere Form. Hier sind auch Knötchen und Zysten vorhanden. Sie betrifft auch den Stamm, vor allem den Rücken und die Schultern.

Die Ursachen der Akne sind:

1. Eine abnorm hohe Produktion von Keratinozyten, die zur Verstopfung der Talgdrüsenausgänge führt.
2. Eine durch Androgene bedingte Erhöhung der Talgproduktion.
3. Die in diesem Talg einsetzende Vermehrung von *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)
4. *P. acnes* produziert Substanzen, die zur Entzündung führen.

Kann man einer Akne vorbeugen?

Es läge nahe, dass durch häufiges Waschen mit Seifen das Fett entfernt würde. Nach den hierzu vorliegenden Daten wird aber die Akne durch diese Maßnahme nicht gebessert, im Gegenteil, es kann zu Reizungen kommen.

Die Therapie

A. Die topische Behandlung

Hier steht *Tretinoin* ganz im Vordergrund. Im Handel sind Monopräparate (z. B. Aiolol®) und Kombinationspräparate (siehe unten). Es normalisiert die Abschilferung der Keratinozyten und führt zur Keratinolyse. Die Wirkung des topischen *Tretinoins* ist in vielen randomisierten Studien belegt. Es ist bei allen drei Stadien (siehe oben) zu empfehlen, kann aber nicht gemeinsam mit einer systemischen *Tretinoin*-Therapie (siehe unten) eingesetzt werden. Steht die Entzündung im Vordergrund, sollte mit einer örtlichen Antibiotikatherapie oder Benzoylperoxid (Aknefug®, Benzaknen® u. v. a.) kombiniert werden. *Tretinoin* eignet sich auch zu einer langdauernden Therapie. Kommt es zu einer Hautreizung, sollte eine

Zubereitung mit niedrigerem Wirkstoffgehalt gewählt werden. Da Tretinoin teratogen ist, können Frauen im gebärfähigen Alter diese Behandlung systemisch nur erhalten, wenn die Kontrazeption gesichert ist.

Topisch können auch *Antibiotika* eingesetzt werden. Die Indikation ist das milde und gemäßigste Stadium, wenn deutlich entzündliche Läsionen gefunden werden. Empfohlen werden Clindamycin-(Basocin® Akne-Gel) und Erythromycin-haltige (Aknefug®, Aknemycin® u. a.) Zubereitungen. Mit einer Resistenzentwicklung kann sich die Wirkung abschwächen. Eine lokale Monotherapie mit Antibiotika wird nicht empfohlen, vielmehr sollte mit Tretinoin oder Benzoylperoxid kombiniert werden. Mehrere doppelblinde Studien belegen, dass die topische Antibiotikatherapie hierdurch verbessert wird. In Deutschland ist z. B. Duac® Akne-Gel (Clindamycin + Benzoylperoxid) verfügbar. Die Antibiotikabehandlung sollte nicht länger als zwölf Wochen dauern und nicht mit einer oralen Antibiotikatherapie kombiniert werden.

Benzoylperoxid wirkt bakterizid, hat lytische Wirkung auf die Komedonen und anti-entzündliche Eigenschaften. Es ist in verschiedenen Stärken (z. B. 3-, 5-, und 10-prozentig) verfügbar. Systematische Übersichten zeigen keinen Hinweis darauf, dass die höherprozentigen Zubereitungen besser wirken. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass die Substanz Haare und Kleidung ausbleichen kann.

Azelainsäure (Skinaren®) ist eine Alternative zu Tretinoin und soll ebenfalls lytische Wirkung auf die Komedonen haben. Es gibt zu dieser Substanz nicht so viele Arbeiten wie zu den oben genannten anderen Topica, doch ist die Wirkung belegt. Die Substanz kann bei stark pigmentierten Menschen zu einer Hypopigmentation führen.

Kombinationstherapie

Antibiotika + Benzoylperoxid (siehe oben) oder Antibiotika + Tretinoin z. B. Aknemycin plus® (Erythromycin + Tretinoin) werden empfohlen. Der Nutzen der Kombinationen ist reichlich durch gute Studien belegt. Tretinoin wird durch Benzoylperoxid destabilisiert, so dass diese beiden Substanzen nicht zusammen verwandt werden können.

B. Die systemische Therapie

1. Hormonale Behandlung

Sie kommt nur für Frauen in Betracht. So kann Cyproteronacetat, das die ovarielle Androgenproduktion unterdrückt, mit Ethylenestradiol kombiniert werden (Beispiel Climen®, Diane®, Cyproderm®, Morea® sanol). Obwohl Frauen mit Akne meistens einen normalen Androgenspiegel haben, profitieren sie von der Androgenverminderung durch Cyproteronacetat. Der Behandlungserfolg ist durch zahlreiche Studien belegt, tritt aber meist erst nach drei bis sechs Monaten auf.

2. Antibiotika

Sie sind bei der schweren Form der Akne indiziert. Meist werden Doxycyclin, Minocyclin oder Erythromycin verwandt. Vergleichsstudien zeigten keine Überlegenheit des einen oder anderen Antibiotikums. Deshalb kann die Auswahl nach Maßgabe der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der Resistenz des *P. acnes* erfolgen. Leider ist die Resistenz-

bestimmung des langsam wachsenden mikroaerophilen *P. acnes* aufwändig. Sie wird nicht als Routine angeboten.

Die Tetracycline müssen bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption und bei Kindern vermieden werden, da sie zu einer Verfärbung der Zähne führen können. Doxycyclin bewirkt Photosensibilität. Minocyclin kann in seltenen Fällen Hyperpigmentationen und einen medikamentösbedingten Lupus erythematodes sowie andere Autoimmunprozesse hervorrufen, weshalb neuerdings bezweifelt wird, dass seine Verordnung bei Akne noch gerechtfertigt ist (3).

Die orale Antibiotikatherapie sollte stets kombiniert mit lokalen Maßnahmen erfolgen, nämlich der Verordnung von Tretinoin oder Benzoylperoxid. Randomisierte Studien zeigen eine Steigerung des Therapieerfolges. Wenn irgend möglich sollte, wegen des Resistenzproblems, die Dauer der Behandlung auf drei Monate begrenzt bleiben.

3. Isotretinoin

Dieses Medikament ist die erste Wahl bei der schweren Akne. Ein Einsatz bei mittelschweren Formen sollte wegen der teils sehr schweren UAW sehr genau bedacht werden. Erst kürzlich hatte die AkdÄ auf einen möglichen Zusammenhang mit entzündlichen Darmerkrankungen hingewiesen (4) und einen Fall von Rhabdomyolyse (5) berichtet. Man führt eine Behandlung über 16–24 Wochen durch, und zwar in einer Dosierung von höchstens 0,5–1,0 mg/kg Körpergewicht/Tag. Der Therapieerfolg ist selten vor ein bis zwei Monaten zu sehen. Metaanalysen zeigen, dass mindestens die Hälfte aller Patienten nach nur einem Behandlungszyklus *geheilt* ist. Dies liegt wohl daran, dass Isotretinoin die Talgdrüsen nachhaltig in ihrer Funktion herabsetzt. 20 % der Patienten benötigen eine weitere Kur. Isotretinoin ist teratogen und darf daher nur bei sicherer Kontrazeption verordnet werden. Andere UAW sind trockene Haut, trockene Augen, Epistaxis, Myalgien.

Fazit

Obwohl die Akne vulgaris eher ein kosmetisches Problem ist, kann sie junge Patienten sehr belasten und auch bleibende Narben zurücklassen. Bei der milden und der gemäßigten Form ist die lokale Behandlung mit Tretinoin, Benzoylperoxid und Antibiotikazubereitungen das richtige Vorgehen. Bei der schweren Form, die auch den Stamm betrifft, ist eine systemische Therapie unumgänglich.

Die Gabe von Isotretinoin ist mit einigen UAW belastet, führt aber in mehr als der Hälfte der Fälle zu einem *dauerhaften* Erfolg. Es ist teratogen. Bei der systemischen Antibiotikagabe stellt sich das Problem der Resistenzentwicklung. Bei Frauen sollte stets die Behandlung mit einem Cyproteronacetat-haltigen Kombinationspräparat in Erwägung gezogen werden.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Akne-Therapie im Überblick. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2000; 27: 2-3.
- 2 RDawson AL, Dellavalle RP: Acne vulgaris. *BMJ* 2013; 346: f2634.
- 3 Time to say goodbye to minocycline? *Drug Ther Bull* 2013; 51: 49.
- 4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Isotretinoin und chronisch-entzündliche Darmerkrankung. *Dtsch Arztebl* 2012; 109: A 1044.
- 5 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Rhabdomyolyse nach Isotretinoin. *Dtsch Arztebl* 2013; 110: A 240.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Diät und Training bei übergewichtigen Arthrosepatienten

Steinmeyer, J.

In den Industrienationen nimmt die Übergewichtigkeit zu, wobei laut aktueller Studie des Robert Koch-Instituts 67 % der Männer, 53 % der Frauen und sogar 15 % der Kinder und Jugendlichen in Deutschland als übergewichtig ($> 25 \text{ kg/m}^2$) bzw. adipös ($> 30 \text{ kg/m}^2$) gelten (1). Da die Risiken der Übergewichtigkeit für die Gesundheit lange bekannt sind und viel darüber in den Medien berichtet wird, erstaunen diese Zahlen umso mehr. Für unser Leben ist die Nahrungsaufnahme unentbehrlich, aber ein Zuviel kann ebenso gefährlich sein wie ein Zuwenig. So finden sich unter anderem auch gut recherchierte Angaben über Risikofaktoren für die Entstehung von häufigen chronischen Erkrankungen wie z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose und einigen Krebsarten. Weniger spektakulär, dafür aber die Lebensqualität des einzelnen Betroffenen stark mindernd, sind die Auswirkungen von Übergewicht auf die Entstehung und die Progression der Arthrose. Die Volkskrankheit Arthrose ist die häufigste Erkrankung der Gelenke, wobei neben Schmerz und Entzündung vor allem die zunehmende Behinderung als massive Beeinträchtigung des täglichen Lebens wahrgenommen wird. Der Anteil Betroffener nimmt mit dem Lebensalter zu und liegt beispielsweise bei 70–79-jährigen Frauen bei 50 % und bei gleichaltrigen Männern bei 33 % (2). Mechanisch stark beanspruchte Gelenke sind besonders häufig betroffen, wobei in 53 % der Fälle das Knie und in 26 % die Hüfte betroffen sind. Zu den Risikofaktoren zählt unter anderem auch das Übergewicht (3), das zu einer erhöhten mechanischen Reibung und Belastung der Gelenke führt. Weiterhin fördern die aus dem Fettgewebe freigesetzten, proinflammatorisch wirksamen Zytokine (Adipokine) die Arthrose (4). Diese Adipokine helfen zudem besser zu verstehen, warum bei Übergewichtigen die Arthrose auch häufiger die Fingergelenke befällt – immerhin 37 % bei Frauen und 16 % bei Männern. Renommierete Fachgesellschaften wie z. B. die OARSI (Osteoarthritis Research Society International), die ACR (American College of Rheumatology) und die AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) empfehlen aktuell als nichtpharmakologische therapeutische Maßnahme die Gewichtsreduktion bei Übergewichtigkeit sowie regelmäßiges Krafttraining. Diese Empfehlungen sind im Falle des arthrotischen Kniegelenkes durch einige wenige klinische Studien untermauert, während für das Hüftgelenk dieselben Empfehlungen auf Expertenmeinung beruhen.

Eine solche klinische Studie wurde kürzlich in *JAMA* publiziert (5). Mit Hilfe dieser einfachblinden, randomisierten, 18-monatigen klinischen Studie an der Wake Forest University (USA) sollte ermittelt werden, inwiefern eine über 10-prozentige Gewichtsreduktion zu verbesserten mechanischen Belastungen der Gelenke wie auch zu einem besseren klinischen Ergebnis führt. Hierbei sollten zwei übergewichtige bzw. adipöse Kohorten, die eine Diät entweder mit oder ohne sportliches Trainingsprogramm erhielten, mit den Ergebnissen einer Kohorte übergewichtiger bzw. adipöser Teilnehmer verglichen werden, die ausschließlich trainierte. Die Teilnehmer mit einem BMI von 27–41 waren durchschnittlich 66 Jahre alt, wiesen eine mittelgradige Arthrose (Kellgren-Lawrence Grad 2–3) auf und führten bis dahin ein sportliches Programm von unter 30 Minuten pro Woche

durch. Von den über 3000 gescreenten Teilnehmern wurden 454 eingeschlossen, von denen 399 die Studie beendeten. Davon erhielten zwei Kohorten eine spezielle kalorienarme Diät. Das Trainingsprogramm bestand aus drei einstündigen Übungen pro Woche für einen Zeitraum von 18 Monaten. Das Training bestand aus 15 Minuten Nordic Walking, 20 Minuten Krafttraining, erneut 15 Minuten Nordic Walking und schließlich aus einer 10-minütigen Abkühlungsphase. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die mechanische Druckbelastung der Kniegelenke sowie der nach 0, 6 und 18 Monaten bestimmte Plasmaspiegel an IL-6 (Interleukin 6) definiert. Als sekundäre Zielparameter dienten der Schmerz und die Funktion (gemessen mit Hilfe des bekannten und validierten Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36), und die Beweglichkeit (gemessen als Ganggeschwindigkeit).

Die übergewichtige bzw. adipöse Kohorte, die eine Diät mit gleichzeitigem Training erhielt, schnitt am besten ab, eng gefolgt von der Kohorte, die nur eine Diät erhielt. Verglichen mit der Kohorte, die nur ein Trainingsprogramm absolvierte, wurde folgendes festgestellt: Es zeigte eine geringere mechanische Druckbelastung (–5 % bzw. –7 %), weniger Schmerzen (–23 % bzw. +2 %), eine verbesserte körperliche Funktion (+23 % bzw. +5 %) einschließlich Beweglichkeit (+3 % bzw. 0 %) und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität (+7 % bzw. +1 %). Auch war die Gewichtsreduktion tendenziell etwas höher (–10,6 kg) als in der Kohorte, die nur eine Diät (–8,9 kg) erhielt, während die nur trainierende Kohorte am wenigsten Gewicht (–1,8 kg) verlor. Der als Maß für eine Entzündung gemessene Plasmaspiegel an IL-6 nahm infolge der Diät in beiden Kohorten um 13 % verglichen mit der Trainingskohorte signifikant und gleich viel ab. Somit profitierte insgesamt die nur das Trainingsprogramm absolvierende übergewichtige bzw. adipöse Kohorte am wenigsten von der therapeutischen Intervention.

Interessanterweise konnte in dieser Studie auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden, wobei die Teilnehmer mit dem höchsten Gewichtsverlust nach 18 Monaten eine signifikant geringere mechanische Druckbelastung, weniger systemische Entzündung und Schmerzen sowie eine bessere Körperfunktion besaßen. Diese Effekte waren in allen drei Kohorten und hier bei allen Teilnehmern, die mehr als 10 % Gewicht verloren, feststellbar. Reiner Gewichtsverlust ist bei Älteren nicht ohne Risiko, da mit dem Verlust der Fettmasse auch etwas Muskel und somit Kraft verloren geht. Dies wiederum erhöht bei alten Menschen das Risiko, hinzufallen und sich zu verletzen, wobei moderates Training diesem entgegenwirkt (6). In welchem Ausmaß Patienten mit fortgeschrittener Arthrose (Kellgren-Lawrence Grad 4) und stärkeren Schmerzen von einer Diät mit und ohne Trainingsprogramm profitieren, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht und bleibt weiterhin unbekannt. Von einer früheren, ähnlich durchgeführten Studie derselben Arbeitsgruppe (7) ist bekannt, dass Patienten nur wenig davon profitieren, wenn ihnen in strukturierter Form mehrmals eine gesunde Lebensführung einschließlich Gewichtsreduktion und sportliches Training bloß angeraten wurde.

Die Studie von Messier et al. zeigt ein weiteres Mal sehr deutlich, wie schwierig es ist, ein einmal erworbenes Übergewicht zu reduzieren oder sogar zu verlieren (siehe hierzu: Höffler D, Ehrental K: Fastenkuren, AVP 2012; 39 (6): 128-129). Prävention ist somit eine andere wichtige Konsequenz und sollte angesichts der hohen Anzahl übergewichtiger

bzw. adipöser Kinder und Jugendlicher bereits früh einsetzen. Vor allem die Eltern, aber auch die Schule können viel dazu beitragen, dass Kinder sich gesünder ernähren und mehr bewegen. So sind lange PC-Sitzungen, der Transport der Kinder mit dem Auto zur Schule sowie ein zu sehr an der Leistung statt an der Freude orientierter Sport für den Bewegungsmangel verantwortlich. Die Prävention ist somit für den Einzelnen als auch in ökonomischer Hinsicht für die Gesellschaft äußerst sinnvoll.

Fazit

Nichtpharmakologische Interventionen wie die von renommierten Fachgesellschaften empfohlene Reduktion des Übergewichts mit gleichzeitigem sportlichem Trainingsprogramm können bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Kniearthrose analgetisch und funktionsverbessernd wirken. Hervorzuheben ist, dass somit

eine Einsparung bzw. Dosisreduktion z. B. eines COX-Hemmers möglich wäre. Inwiefern übergewichtige bzw. adipöse Patienten mit einer Hüftarthrose oder einer weit fortgeschrittenen Kniearthrose profitieren, muss in zukünftigen Studien noch untersucht werden.

Literatur

- 1 Mensink GB, Schienkewitz A, Haftenberger M et al.: Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56: 786-794.
- 2 Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C: Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56: 678-686.
- 3 Muthuri SG, Hui M, Doherty M, Zhang W: What if we prevent obesity? Risk reduction in knee osteoarthritis estimated through a meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 982-990.
- 4 Scotece M, Conde J, Lopez V et al.: Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2014; 114: 97-102.
- 5 Messier SP, Mihalko SL, Legault C et al.: Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. JAMA 2013; 310: 1263-1273.
- 6 Chomentowski P, Dube JJ, Amati F et al.: Moderate exercise attenuates the loss of skeletal muscle mass that occurs with intentional caloric restriction-induced weight loss in older, overweight to obese adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64: 575-580.
- 6 Messier SP, Loeser RF, Miller GD et al.: Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. Arthritis Rheum 2004; 50: 1501-1510.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. Jürgen Steinmeyer, Gießen
Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de

Neuropathische Schmerzen – die Therapie in der täglichen Praxis

Einleitung

Neuropathische Schmerzen sind durch eine direkte Schädigung des somatosensorischen Nervensystems bedingt und kommen mit einer Prävalenz von 4–8 % vor. Kennzeichen neuropathischer Schmerzen sind positive und negative sensible Zeichen in einem anatomisch plausiblen Gebiet (1). Positive Symptome beinhalten spontane Missempfindungen ohne einen Auslöser mit einschließender oder brennender Komponente bzw. Kribbelparästhesien sowie evozierte Schmerzen (d. h. Schmerzen auf eigentlich nicht schmerzhaften Reize). Negative Symptome umfassen eine verminderte Berührungs- und/oder Schmerzempfindung. Es gibt periphere und zentrale Schmerzsyndrome. Die diabetische Polyneuropathie und die Post-Zoster-Neuralgie entstehen am peripheren Nervensystem und sind die häufigsten Ursachen für neuropathische Schmerzen. Aber auch die Trigeminusneuralgie, Schmerzen nach einem Schlaganfall, nach einer Amputation oder einer Rückenmarkschädigung haben neuropathischen Schmerzcharakter. Ein Beispiel für ein zentrales Schmerzsyndrom ist der seltene Thalamusschmerz, z. B. nach einem Hirninfarkt. Neben einer nozizeptiven Komponente (hervorgerufen durch Aktivierung von Nozizeptoren („Schmerzrezeptoren“)) können Rücken- und Tumorschmerzen auch eine neuropathische Komponente haben. Die klinische Ausprägung ist bei jedem Patienten unterschiedlich; zudem treten depressive Stimmungsveränderungen und Schlafstörungen häufig begleitend auf. In der medikamentösen Therapie kommen vor allem analgetische Antikonvulsiva, Antidepressiva und topische Analgetika zum Einsatz (2). Wenn möglich, sollte eine Behandlung der Grunderkrankung erfolgen.

Pathophysiologie und Diagnostik

Durch die Schädigung des somatosensorischen Systems werden Veränderungen induziert (3), die einen neuropathischen Schmerz mit den o. g. Symptomen verursachen. Spontanschmerzen können durch eine ektope Erregung im peripheren Nerven, aber auch durch eine verminderte zentrale Schmerzhemmung ausgelöst werden. Durch eine periphere Sensibilisierung kommt es zu einer Überstimulation am Rückenmark. Diese setzt spinale und supraspinale Mechanismen in Gang, die eine Reorganisation und eine schmerzhafte Stimulation durch nicht schmerzhafte Reize (Allodynie) bewirken. An diesen Vorgängen können nun die verschiedenen Therapien ansetzen. Bisher liegen erst wenige Studien zur symptomorientierten Therapie vor, weshalb den Ursachen aktuell noch ein stärkeres Gewicht eingeräumt wird. Für die Diagnosestellung sollte ein anatomisch plausibles Gebiet betroffen sein, in dem die positiven und negativen Symptome klinisch nachgewiesen und durch eine diagnostische Untersuchung belegt werden (1). In der klinischen Praxis kann der painDETECT-Fragenbogen bei der Diagnosestellung hilfreich sein (4).

Strik, H.
Mylius, V.
Teepker, M.

Allgemeine Therapieprinzipien

Vor Beginn der medikamentösen Therapie sollte eine detaillierte Aufklärung über das Krankheitsbild und mögliche interdisziplinäre Therapieansätze erfolgen. Eine Aufklärung über eine zu erwartende Reduktion von 30–50 % auf der numerischen Ratingskala (NRS) kann helfen, unrealistische Erwartungen zu reduzieren.

Die wichtigsten Substanzen zur medikamentösen Behandlung des neuropathischen Schmerzes stellen Co-Analgetika wie analgetisch wirksame Antikonvulsiva und Antidepressiva dar, die oft erst mit einer Latenz von ein bis zwei Wochen zu einer Schmerzreduktion führen. Opiate gelten als Medikamente der zweiten Wahl. Nichtopioidanalgetika (z. B. NSAR) sind in der Behandlung neuropathischer Schmerzen nur unzureichend wirksam. Es wird vorgeschlagen, einen Wechsel auf ein anderes Präparat vorzunehmen, falls durch eine Monotherapie nach zwei bis drei Monaten keine Besserung von mehr als 30 % auf der NRS erreicht wird. Wenn diese Besserung erreicht wird, die Schmerzen aber weiterhin mit mehr als 4 auf der NRS bewertet werden, ist eine Kombinationstherapie angeraten (2). Neben einer schmerzlindernden Wirkung sollten Effekte auf Lebensqualität, Schlaf und Stimmung Therapieziele sein; diese Faktoren sollten bei der Wahl des Analgetikums berücksichtigt werden.

Analgetisch wirksame Antikonvulsiva

Gabapentin (Neurontin®, Generika) und Pregabalin (Lyrica®) wirken an den Alpha2-delta-Untereinheiten am Kalziumkanal. Sie zeichnen sich durch geringes Interaktionspotenzial aus. In Publikationen wird auch die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit beschrieben, was sich in der klinischen Routine bestätigt. Pregabalin ist auch im Hinblick auf Begleitsymptome wie Angst und Schlafstörungen wirksam. Müdigkeit und Schwindel sind die wesentlichen Nebenwirkungen, die durch langsame Eindosierung abgemildert werden können. Parästhesien und periphere Ödeme können ebenfalls auftreten, wobei bei Ödemen das Absetzen empfohlen wird. Eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion ist notwendig, da die Substanzen renal ausgeschieden werden. Ein Abhängigkeitspotenzial zu Pregabalin wird zurzeit diskutiert.

Carbamazepin (Tegretal®, Generika) wirkt über eine Hemmung des schnellen Natriumeinstromes und wird v. a. bei neuralgiformen Schmerzen eingesetzt. Vorteile von Carbamazepin sind die gute Wirksamkeit bei der Trigeminusneuralgie und die niedrigen Therapiekosten. Dagegen stehen unerwünschte Wirkungen, die die Therapietreue oft beeinträchtigen oder teure Notfallbehandlungen erforderlich machen können, z. B. wegen Hyponatriämien oder Synkopen. Tagesmüdigkeit, Schwindel, Hyponatriämien, Leberfunktionsstörungen, EKG- und Hautveränderungen sollten beachtet werden. Als Enzyminduktor der Cytochrom-P-450-Isoenzyme kann Carbamazepin den Metabolismus anderer Substanzen beeinträchtigen. Regelmäßige EKG- und Blutwertkontrollen (BB, Leberwerte und Na) sind erforderlich. Als Alternative mit weniger Nebenwirkungen (bis auf häufigere Hyponatriämien) kann bei der Trigeminusneuralgie Oxcarbazepin eingesetzt werden.

Vergleichende Untersuchungen zwischen Gabapentin, Pregabalin und Carbamazepin existieren unseres Wissens nicht.

Analgetisch wirksame Antidepressiva

Analgetisch wirksame Antidepressiva führen zu einer Verstärkung der deszendierenden noradrenergen und serotonergen Schmerzhemmung und sind besonders dann indiziert, wenn zusätzlich zur Schmerzerkrankung auch depressive Symptome oder Angststörungen behandelt werden müssen.

Die am längsten etablierte Substanz ist das sedierende trizyklische Antidepressivum (TCA) Amitriptylin (Saroten®, Generika), das zusätzlich den schnellen Natriumeinstrom vermindert. Die erforderlichen Dosen sind deutlich geringer als in der psychiatrischen Therapie, was sich günstig auf die Verträglichkeit auswirkt. Wesentliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Mundtrockenheit und Gewichtszunahme. Amitriptylin kann, wie auch andere TCA, anticholinerge Nebenwirkungen haben, weshalb diese Substanz im Alter vorsichtig eingesetzt werden sollte. Wegen möglicher Einflüsse auf die kardiale Reizweiterleitung ist ein EKG vor und im Laufe der Therapie erforderlich. Die sedierende Wirkung wird gerne genutzt, um begleitende Schlafstörungen zu behandeln. Alternativ zu Amitriptylin kann Doxepin (Aponal®, Generika) versucht werden, das etwas weniger stark anticholinerg wirken soll.

Neuere und besser verträgliche duale Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind Duloxetin (Cymbalta® u. a.) und Venlafaxin (Trevilor®, Generika). Für Duloxetin konnten kontrollierte Studien einen guten Effekt bei der diabetischen Polyneuropathie zeigen. An Nebenwirkungen können Übelkeit und Erbrechen, eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage sowie ein Blutdruckanstieg vorkommen. Das EKG sollte vor der Behandlung kontrolliert werden; Laborkontrollen (Na, BB, Nieren- und Leberwerte) sind ebenfalls notwendig. Bei Rauchern ist die Clearance erhöht, weshalb hier höhere Dosen erforderlich sind. Wegen möglicher EKG-Veränderungen und geringerer Evidenz wird Venlafaxin zurückhaltender eingesetzt. Bei deutlich weniger Nebenwirkungen unterscheidet sich das Nebenwirkungsspektrum, dagegen stehen höhere Behandlungskosten.

Zentral wirksame Analgetika / Opioide

Opioide, die agonistisch am μ -Rezeptor im zentralen Nervensystem wirken, können ebenfalls in der Therapie neuropathischer Schmerzen verwendet werden, wenn Co-Analgetika kein ausreichendes Ansprechen zeigen.

Zunächst werden niedrigpotente Opioide wie Tramadol (Tramal®, Generika) oder Tilidin (Valoron-N®, Generika) verwendet, bevor dann in einem nächsten Schritt hochpotente Opioide zur Anwendung kommen. Neuere Studien haben, auch in Kombination mit analgetisch wirksamen Antikonvulsiva und Antidepressiva, eine Wirksamkeit belegt. An Nebenwirkungen kommen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Obstipation am häufigsten vor. Zudem ist mit Schwindel, Sedierung, erhöhter Sturzgefahr, kognitiven Störungen sowie Induktion von Leberenzymen zu rechnen. Die Schlafarchitektur wird gestört, wodurch trotz der sedierenden Wirkung Schlafstörungen verursacht werden. Es besteht – insbesondere unter einer Therapie mit hochpotenten Opiaten – die Gefahr für eine Toleranzentwicklung und eine psychische bzw. physische Abhängigkeit, weshalb sie nur unter ärztlicher Kontrolle bei Patienten ohne Suchtpotenzial und vorzugsweise in retardierter Form eingesetzt werden sollten. Durch den Einsatz von Adjuvantien wie

Laxantien oder Antiemetika können Obstipation und Übelkeit behandelt werden. Bei Unverträglichkeit kann im Einzelfall die Umstellung auf ein anderes Opiat hilfreich sein. Tramadol sollte nicht mit serotoninerger Substanzen und MAO-B-Hemmern kombiniert werden.

Seit Kurzem kommt mit Tapentadol eine Substanz zum Einsatz, die μ -agonistisch wirkt und die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmt. Diese neue Substanz, die wie ein hochpotentes Opioid eingeschätzt wird, wurde bereits bei der diabetischen Polyneuropathie mit guter Wirksamkeit untersucht.

Topische Analgetika

Als topische Analgetika stehen Lidocain und Capsaicin zur Verfügung, die als Salbe oder Pflaster appliziert werden können. Sie zeichnen sich durch geringe systemische Nebenwirkungen und geringe Wechselwirkungen mit anderen Substanzen aus und müssen nicht eindosiert werden. Deshalb sind sie vor allem für ältere Patienten geeignet. Lidocain kann bei der Post-Zoster-Neuralgie und bei fokalen Neuropathien zum Einsatz kommen. Bis zu drei Pflaster können bis zu zwölf Stunden appliziert werden, bevor ein freier Zeitraum von zwölf Stunden eingehalten werden muss. Mögliche Nebenwirkungen sind lediglich lokale Hautreaktionen.

Capsaicin ist ein Vanilloid-Rezeptor-Agonist, der letztlich zu einer Verarmung an Substanz P an den C-Fasern führt. Die Wirkung wurde bei der Post-Zoster-Neuralgie und der HIV-induzierten Polyneuropathie für das Hochdosispflaster belegt. Vor Applikation ist eine Oberflächenanästhesie mit Lokalanästhetikum notwendig.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung für ausgewählte Substanzen (2)

Wirkstoff	Dosierungsempfehlung
Gabapentin	Beginn mit 3 x 100 mg/d. Aufdosierung alle 3 Tage um jeweils 3 x 100 mg bis 1200–2400 mg/d, verteilt auf drei Einnahmezeitpunkte. Maximaldosis 3600 mg/d. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Bei starken Schmerzen und guter Verträglichkeit kann eine raschere Aufdosierung erfolgen.
Pregabalin	Startdosis bei 1 x 50–75 bis 2 x 50–75 mg/d. Steigerung um 50–75 mg alle 3–4 Tage. Maximaldosis 600 mg/d. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, evtl. langsamere Dosissteigerung in 25-mg-Schritten.
Carbamazepin	Beginn mit 100–200 mg retard zur Nacht; Steigerung um 200 mg alle 3–5 Tage, verteilt auf zwei Einnahmezeitpunkte. Die Zieldosis ist 600–1200 mg, bei der Trigeminusneuralgie sind 1800–2400 mg/d unter engmaschigen Kontrollen möglich.
Oxcarbazepin	Startdosis 2 x (150–) 300 mg/d; Erhöhung um 150–300 mg alle 3–5 Tage, Zieldosis 900–1200 mg/d, verteilt auf zwei Einnahmezeitpunkte.
Duloxetin	Beginn mit 30 mg morgens, Aufdosierung bis zu einer maximalen Dosis von 60 (120) mg durch 1–2 wöchentliche Dosiserhöhungen.
Amitriptylin	Beginn mit 25 mg abends, Aufdosierung alle 5 Tage um 25 mg zunächst abends bis 75 mg, weitere Aufdosierung bis max. 150 mg ist möglich, bevorzugt in retardierter Form zur Nacht. Bei schlechter Verträglichkeit und im Alter mit 10 mg beginnen.

Nichtmedikamentöse Therapie

Nichtmedikamentöse Verfahren können die medikamentöse Therapie sinnvoll ergänzen. Neben Psychotherapie und physikalischer Therapie können auch neuromodulierende Stimulationsverfahren angewendet werden, die peripher, spinal und kortikal zum Einsatz kommen können. Im klinischen Alltag wird peripher die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) verwendet. Spinal kann invasiv die Spinal-Cord-Stimulation (SCS) bei komplex-regionalem Schmerzsyndrom und Postnukleotomie-Syndrom eingesetzt werden. Kortikal kommen die transkranielle Magnetstimulation (TMS) als nichtinvasives Verfahren und die Motorkortex-Stimulation (MCS) als invasives Verfahren an speziellen Zentren zum Einsatz (5). Mögliche Wirkmechanismen der kortikalen Verfahren sind z. B. die Freisetzung von endogenen schmerzhemmenden Botenstoffen, eine Aktivierung des absteigenden Schmerzhemmsystems oder eine direkte Modulation von schmerzverarbeitenden Hirnstrukturen. Invasive Therapieformen des neuropathischen Schmerzes stellen immer eine „Ultima ratio“ dar, wenn eine medikamentöse und nichtinvasive, interdisziplinäre Schmerztherapie versagt hat.

Interessenkonflikte

H. Strik erhielt in den vergangenen fünf Jahren Unterstützung für Kongressreisen, Forschungsvorhaben und Vortragshonorare von den Firmen Mundipharma (Onkologie), Riemser, Medac GmbH und Essex/Schering-Plough/Merck. Er war zudem als wissenschaftlicher Berater für die Firma Micromet/Amgen tätig.

M. Teepker erhielt in den vergangenen fünf Jahren Unterstützung für Kongressreisen und Vortragshonorare von der Firma Pfizer.

V. Mylius erhielt in den vergangenen fünf Jahren Unterstützung für Kongressreisen und Vortragshonorare von den Firmen Nexstim und Pfizer.

Fazit

Neuropathische Schmerzen imponieren – unabhängig von der Grunderkrankung – als chronische Schmerzen, die entweder ohne auslösenden Stimulus auftreten oder bei Reizen, die eigentlich nicht schmerzhaft sind. Ihre medikamentöse Behandlung erfolgt in erster Linie mit Co-Analgetika. Es ist zu beachten, dass einige der genannten Wirkstoffe nicht oder nur eingeschränkt zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zugelassen

sind. Eine sorgfältige Aufklärung der Patienten über das Ausmaß des zu erwartenden Therapieerfolges ist entscheidend, um unrealistische Erwartungen zu vermeiden. Die Behandlung neuropathischer Schmerzen kann durch geeignete Auswahl der Medikation und durch gute interdisziplinäre Kooperation verbessert werden. Bei therapierefraktären Schmerzen wird eine Überweisung in ein Schmerzzentrum empfohlen.

Literatur

- 1 Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al.: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
- 2 Baron R, Binder A, Birklein F et al.: Pharmakologische nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 5. Aufl., Stuttgart: Thieme-Verlag, 2012; 772-784.
- 3 Baron R, Binder A, Wasner G: Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807-819.
- 4 Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR: painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1911-1920.
- 5 Mylius V, Ayache SS, Teepker M et al.: Transcranial magnetic stimulation and motor cortex stimulation in neuropathic pain. *Schmerz* 2012; 26: 655-660.

Prof. Dr. med. Herwig Strik, Marburg
strik@med.uni-marburg.de

PD Dr. med. Veit Mylius, Marburg

Dr. med. Michael Teepker, Marburg

Anmerkung der Redaktion:

Wir machen noch einmal darauf aufmerksam, dass alle Artikel in unserem Blatt Autorenartikel sind, also die Meinung des oder der Autoren wiedergeben, die sich nicht unbedingt in jedem einzelnen Punkt mit der Meinung aller Mitglieder der AkdÄ decken muss.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Prophylaxe des Nierenversagens bei Herzinsuffizienz

Zieschang, M.

Werden Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz „ausgeschwemmt“, kommt es fast regelhaft zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Die vielfältigen Wechselbeziehungen zwischen Nieren und Herz werden in dem Modell des kardiorenenalen Syndroms (1) beschrieben, ohne dass daraus bisher entscheidende Verbesserungen in der Therapie der Herzinsuffizienz resultierten. Fiel die Nierenfunktion unter der Behandlung zu stark ab, überlegte man immer, ob man nicht zu stark diuretisch „eingestiegen“ war. Diese These wurde kürzlich erst widerlegt (2).

In kleinen Studien wurde immer wieder angedeutet, dass niedrig dosiertes Dopamin oder Nesiritide (humanes rekombinantes natriuretisches Peptid) die Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz schützen könnten. Ob dies auch einer weiteren Überprüfung standhält wurde jetzt untersucht (3).

In einer multizentrischen, doppelblind randomisierten, placebokontrollierten Studie erhielten 360 Patienten entweder niedrig dosiertes Dopamin (2 µg/kg/min) oder Nesiritide (0,005 µg/kg/min) oder Placebo. Die Patienten waren wegen akuter Herzinsuffizienz stationär aufgenommen worden und hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zwischen 15–60 ml/min. Primäre Endpunkte waren die kumulative 72-Stunden-Urinausscheidung und die Änderung des Cystatin-C-Plasma-Spiegels (normal 0,53 und 0,95 mg/l) 72 Stunden nach Therapiebeginn.

Verglichen mit Placebo hatten weder niedrig dosiertes Dopamin noch niedrig dosiertes Nesiritide einen Effekt auf einen der beiden primären Endpunkte.

Warum schlug dieser Versuch fehl? In der Dopamin-Gruppe wurde einmal mehr infrage gestellt, ob es eine renale Spezifität wirklich gibt, da es doch vermehrt zu tachykarden Reaktionen kam. In der Nesiritide-Gruppe kam es auch häufiger zu Blutdruckabfällen, d. h. auch hier war keine selektive Nierenwirkung festzustellen.

Fazit

Auch eine „Niedrig-Dosis-Strategie“ mit Dopamin oder Nesiritide vermag nicht die schädlichen Wirkungen der beiden Medikamente zu reduzieren und die Nierenfunktion bei Herz- und niereninsuffizienten Patienten zu schützen

Literatur

- 1 Ronco C, Haapio M, House AA et al.: Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539.
- 2 Felker GM, Lee KL, Bull DA et al.: Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797-805.
- 3 Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM et al.: Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 2533-2543.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

Fluorchinolone bei Kindern kontraindiziert – gilt dies heute noch?

Zurek, M.
Stahlmann, R.

Aufgrund ihrer günstigen antibakteriellen und pharmakokinetischen Eigenschaften werden Fluorchinolone, wie Ciprofloxacin, Levofloxacin oder Moxifloxacin bei Erwachsenen häufig angewandt. Generell gilt die Arzneimittelgruppe jedoch als kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen bis zum Abschluss des Wachstums. Grundlage für diese restriktive Handhabung einer wertvollen Arzneimittelgruppe sind toxikologische Befunde bei Tieren in der Wachstumsphase. In ersten Veröffentlichungen wurden bereits vor mehr als 35 Jahren Chinolon-induzierte Schäden im Knorpel der großen Gelenke von juvenilen Hunden beschrieben. Zusätzlich zu den Effekten am unreifen Gelenkknorpel wurden bei Ratten auch Veränderungen an der Wachstumsfuge sowie ein reduziertes Längenwachstum des Humerus und Femurs beobachtet (7;14;13).

Die strikte Umsetzung der toxikologischen Befunde ist häufig kritisiert worden. Eindeutige, histologisch nachgewiesene chondrotoxische Wirkungen der Chinolone auf den unreifen Gelenkknorpel sind bisher nur im Tierexperiment gezeigt worden. Bis heute ist kein unumstrittener Fall von Gelenkschäden durch die Gabe eines Chinolons in therapeutischer Dosierung beim Menschen bekannt. Die Chondrotoxizität der Chinolone wird von manchen Autoren daher als irrelevant für den Menschen angesehen, und es stellt sich die Frage, wie strikt heute die Kontraindikation einer Chinolontherapie bei Kindern befolgt werden soll.

Laut der „Information für Fachkreise“ für das Präparat Ciprobay® ist zum Beispiel Ciprofloxacin bei komplizierten Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis bei Kindern und Jugendlichen indiziert. Auch eine durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachte bronchopulmonale Infektion bei zystischer Fibrose (Mukoviszidose) oder eine postexpositionelle Prophylaxe bzw. Therapie nach Inhalation von Milzbranderregeren zählen zu den Indikationen, wenn dies als notwendig angesehen wird. Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass die Behandlung nur durch einen mit entsprechenden Infektionen erfahrenen Arzt initiiert werden sollte (3).

In der US-amerikanischen „Full Prescribing Information“ von Cipro® wird auf eine Studie Bezug genommen, in der das Chinolon im Vergleich mit einem Cephalosporin zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen bei pädiatrischen Patienten bis zu einem im Alter von 17 Jahren angewandt wurde. Die Rate der unerwünschten Ereignisse am muskuloskeletalen System lag sechs Wochen nach Beginn der Behandlung bei 9,3 % (31/335) in der mit Ciprofloxacin behandelten Gruppe gegenüber 6,0 % (21/349) in der Vergleichsgruppe (95 % Konfidenzintervall –0,8 % bis 7,2 %) (4).

In einer retrospektiven Auswertung von Krankenversicherungsdaten wurden insgesamt mehr als 6000 Kinder und Jugendliche, die ein Chinolon erhalten hatten, mit mehr als 15.000 Kindern und Jugendlichen verglichen, die mit Azithromycin behandelt worden waren. Der größte Teil der erfassten Patienten war älter als 10 Jahre; etwa 500 Kinder im Alter von weniger als zwei Jahren bis neun Jahre waren mit Ciprofloxacin behandelt worden. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Risikos von Gelenk- oder Sehnenbeschwerden zwischen den Azithromycin- und den Chinolon-behandelten

Patienten ermittelt werden. Die Häufigkeit lag bei 0,82 % in der Chinolongruppe und bei 0,78 % in der Azithromynggruppe (20).

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 wurden 105 Veröffentlichungen über die Anwendung von Ciprofloxacin bei insgesamt mehr als 16.000 pädiatrischen Patienten zusammengefasst. Demnach gibt es nur zwei Studien, in denen Ciprofloxacin-behandelte Patienten mit Kontrollen verglichen wurden. Die Ergebnisse hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse am muskuloskeletalen System waren nicht übereinstimmend. Da die Autoren der einzelnen Studien zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen kamen, wurden weitere prospektive kontrollierte Studien gefordert, um die Sicherheit von Ciprofloxacin bei pädiatrischen Patienten zu belegen (1). Bei einer weiteren Metaanalyse von zehn Publikationen über Kinder mit Neutropenie und Fieber erwiesen sich Ciprofloxacin und andere Chinolone bei 740 Patienten als ähnlich gut wirksam und verträglich wie die Vergleichsantibiotika (16). Zwei andere Chinolone wurden in randomisierten Vergleichsstudien an Kindern untersucht. Levofloxacin wurde an über sechs Monate alten Kindern mit ambulant erworbener Pneumonie sowie rezidivierender oder persistierender Otitis media geprüft. Das Arzneimittel wurde ähnlich gut vertragen wie ein Betalaktamantibiotikum oder ein Makrolid, die zum Vergleich untersucht wurden. Gastrointestinale Symptome waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen (2;5;8;9). Auch in dieser Studie wurden mögliche spezifische muskuloskeletale Störungen besonders detailliert analysiert: 1,6 % der mit Levofloxacin behandelten Kinder hatten muskuloskeletale Störungen (25/1534), gegenüber 0,7 % (7/989) in der Vergleichsgruppe ($p = 0,046$). Bei der Interpretation dieser Daten muss jedoch beachtet werden, dass in der nichtverblindeten Studie die Eltern bzw. Betreuer über das Potenzial der Fluorchinolone, Gelenkstörungen zu provozieren, informiert wurden (12).

Auch für Gatifloxacin (wegen UAW nicht mehr auf dem Markt) sind Daten aus kontrollierten Studien an Kindern verfügbar. Insgesamt wurden 867 pädiatrische Patienten im Alter von sechs Monaten bis sieben Jahren mit rezidivierenden Mittelohrentzündungen oder bei Versagen der Initialtherapie einer Otitis media untersucht. Die Studien zeigen eine ähnliche Inzidenz für Arthralgien sowohl in der Chinolongruppe (1,5 %) als auch bei Kindern, die mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt wurden (1,3 %). Innerhalb eines Jahres nach der Therapie ergaben sich bei 671 Gatifloxacin-behandelten Kindern keine Hinweise für persistierende Gelenkschäden (11).

Erfahrungen mit Moxifloxacin bei pädiatrischen Patienten sind sehr begrenzt und erlauben keine Risikoabschätzung für Arthropathien. Prospektive Studien wurden nicht durchgeführt, aber es wurde in einer Dosierung von 10 mg/kg täglich zusammen mit anderen Arzneistoffen für die Langzeittherapie bei zwei Kindern mit Tuberkulose durch multiresistente Erreger ohne erkennbare unerwünschte Wirkungen eingesetzt (10). Bemerkenswert ist jedoch der Fall eines 12-jährigen Jungen aus Venezuela, der irrtümlich mit 2,0 g Moxifloxacin pro Tag (50 mg/kg/d) behandelt wurde und eine schwere bilaterale Polyarthritits entwickelte. Betroffen waren Ellbogen, Knie, sowie Hand- und Fußgelenke. Beide Knie wiesen große Ergüsse mit supra- und parapatellaren Schwellungen auf. MRT-Bilder der Knie gaben unter anderem Hinweise auf eine Teilruptur eines Kreuzbandes (17).

Während die Frage der Chinolon-verursachten Arthropathien bei Kindern noch kontrovers diskutiert wird, sind Tendopathien als seltene Folge einer Therapie mit Chinolonen bei Er-

wachsenen unstrittig. Auf das erhöhte Risiko von Tendinitiden und Sehnenrupturen bei Patienten, die Fluorchinolone einnehmen, wird in den Arzneimittelinformationen ausdrücklich hingewiesen, in den USA sogar mit Hilfe eines *Boxed Warning*. Problematisch ist die Beobachtung, dass Sehnenrupturen auch nach einer symptomfreien Latenzzeit nach einigen Wochen und Monaten auftreten können (15). Das Risiko für dieses unerwünschte Ereignis nimmt bei Patienten ab einem Lebensalter von 60 Jahren offenbar zu, jedoch wurden auch Tendinitiden und Sehnenrupturen bei jüngeren Patienten beschrieben. In einer Reihe von 42 Fallberichten waren etwa 20 % der Patienten jünger als 50 Jahre (18;19).

Bei der Interpretation der bisher vorliegenden Informationen sollte berücksichtigt werden, dass Chinolone bis vor einigen Jahren fast ausschließlich bei Erwachsenen angewandt worden sind. Da es sich um eine sehr seltene unerwünschte Wirkung handelt, ist es verständlich, dass bisher kaum Berichte über Tendopathien bei Kindern publiziert wurden. In den zuvor zitierten Studien mit Gatifloxacin mit Kindern, wird ein vierjähriges Mädchen beschrieben, das fünf Tage nach Gatifloxacinbehandlung Schmerzen im Bereich der Achillessehne entwickelte. Die Beschwerden wurden als „possibly“ Chinolon-verursacht eingeschätzt. Sie waren innerhalb von fünf Tagen vollständig reversibel (11).

Es wird vermutet, dass die Pathomechanismen der Chinolon-induzierten Arthropathie und Tendinopathie auf zellulärer und biochemischer Ebene ähnlich sind. Eine Hypothese zur Pathogenese der Chinolon-induzierten Arthropathie geht von einer Störung der Integrin-Rezeptoren als Signalvermittler zwischen extrazellulärer Matrix und Chondrozyten aus (13). Durch die chelatbildenden Eigenschaften der Chinolone werden die für eine regelrechte Funktion der Integrin-Rezeptoren nötigen Magnesiumionen komplexiert, so dass es zu einer Störung von essentiellen Zell-Zell- und Zell-Matrixwechselwirkungen kommt, die letztendlich zur Radikalbildung und zum Untergang des Gewebes führen können. Die Gewebespezifität dieser unerwünschten Chinolonwirkung lässt sich unter anderem durch eine Anreicherung der Chinolone im Bindegewebe erklären. Außerdem ermöglicht die Versorgung des Knorpels durch Diffusion aus der Synovia ohne direkte Blutversorgung nur einen langsamen Ausgleich von Elektrolytdefiziten. Die Hypothese wird durch tierexperimentelle Ergebnisse unterstützt, bei denen ein alimentär verursachter Magnesiummangel im Gelenkknorpel von juvenilen Tieren zu den gleichen Schäden führte, wie eine Chinolonbehandlung.

Interessenkonflikte

Dr. Zurek hat keine Interessenkonflikte.

Prof. Stahlmann erhielt finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte bzw. Referenten- oder Beraterhonorare von den Firmen Bayer, Berlin-Chemie Chiesi und Merlion.

Fazit

Chinolone gelten als kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen, weil sie bei juvenilen Tieren den unreifen Knorpel der großen Gelenke schädigen. Die bisherige Erfahrung aus einigen retrospektiven und mehreren prospektiven Vergleichsstudien gibt jedoch keinen sicheren Hinweis auf entsprechende Gefahren beim Menschen. Da

ein gewisses, geringes Risiko nicht absolut sicher ausgeschlossen werden kann, sollten nach aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften Chinolone nach wie vor nur in Ausnahmefällen bei schweren Infektionen angewandt werden, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen. Keinesfalls sollten Höchstdosen überschritten werden.

Literatur

Das 20 Stellen umfassende Literaturverzeichnis kann beim Verfasser abgerufen werden (martin.zurek@charite.de).

Dr. med. Martin Zurek, Berlin
martin.zurek@charite.de

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Berlin

Neue Arzneimittel

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen.

Ziel ist es, den Vertragsärzten eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei Markteinführung zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

Dargestellt werden in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels ist der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA.

Tecfidera® (Dimethylfumarat)

Zugelassene Indikation

Tecfidera® ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose.

Bewertung

Tecfidera® (Dimethylfumarat, DMF) ist ein seit langem bekannter Wirkstoff. Er erweitert das zur Verfügung stehende Spektrum an Basistherapeutika zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS).

DMF war in der Schubprophylaxe einer Scheinbehandlung überlegen, das Fortschreiten der Behinderung durch MS wurde nur in einer von zwei Studien verlangsamt. Über die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Basistherapeutika kann anhand der vorliegenden Studien keine Aussage getroffen werden. Bei Patienten, die gut auf eine parenterale Immunmodulation eingestellt sind, ist ein Wechsel auf Tecfidera® nicht zu empfehlen.

Dem Vorteil der oralen Anwendung von DMF steht der Nachteil eingeschränkter Verträglichkeit durch Flush-Symptome und gastrointestinale Beschwerden gegenüber.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Tecfidera® (Dimethylfumarat)“ auf der Website der AkdÄ: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201407-Tecfidera.pdf>.

Mirvaso® (Brimonidintartrat)

Zugelassene Indikation

Mirvaso® ist bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung des Gesichtserythems bei Rosazea zugelassen.

Bewertung

In den Zulassungsstudien wurden Patienten mit einer Rosazea und nicht mehr als zwei entzündlichen Läsionen eingeschlossen. Unter der Behandlung mit Mirvaso® (Brimonidin) kam es laut Arzt und Patient häufiger (bei max. 1/3 der Patienten) zu einem Ansprechen, d. h. einer symptomatischen Besserung des Gesichtserythems, als bei einer Scheinbehandlung. Der Wirkstoff Brimonidin ist seit langem bekannt und zeigte bei topischer Anwendung keine systemischen Nebenwirkungen.

Lesen Sie die ausführliche Ausgabe „Mirvaso® (Brimonidintartrat)“ auf der Website der AkdÄ: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201408-Mirvaso.pdf>.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Vitamin-B12-Mangel nach längerer Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI) oder Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (H2RA)*

Höffler, D.
Zieschang, M.

Magensäure ist zur Resorption von Vitamin-B12 erforderlich. Sie wird von denselben Zellen ausgeschieden, die auch den Intrinsic-Faktor produzieren. Es ist also der Gedanke nahe liegend, dass langgehender Gebrauch von PPI oder H2RA zu einem Vitamin-B12-Mangel führen könnte. In den USA nehmen etwa 15 Mio. Menschen, also etwa 5 % der Gesamtbevölkerung PPI, so dass es sich um ein Problem handeln könnte, das nicht wenige Menschen betrifft.

Eine kalifornische Arbeitsgruppe (1) ging das Problem mit einer Fall-Kontroll-Studie wie folgt an: Ihnen standen die Daten eines großen „Health-Care-Systems“ mit einer Mitgliederzahl von 3,3 Mio. Menschen zur Verfügung. Unter diesen befanden sich 25.956 Patienten mit einem Vitamin-B12-Mangel („Fälle“). Offenbar entnahmen die Autoren diese Diagnose den elektronischen Krankenakten. Vitamin-B12-Spiegel werden nicht mitgeteilt. Ein normaler Spiegel liegt bei 330–990 ng/l. Als Kontrollen dienten 184.199 Personen, die bezüglich Alter, Geschlecht u. a. den „Fällen“ entsprachen. Die wichtigsten Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vitamin-B12-Mangel bei Patienten mit und ohne langgehende PPI-Gabe bzw. H2RA-Medikation

	Fälle* n = 25.956	Kontrollen** n = 184.199
Patienten, die mehr als zwei Jahre PPI erhielten	3120 (12 %)	13.210 (7,2 %)
Patienten, die mehr als zwei Jahre H2RA erhielten	1087 (4,2 %)	5897 (3,2 %)

* Patienten mit der Diagnose Vitamin-B12-Mangel; ** Personen ohne die Diagnose Vitamin-B12-Mangel

Auf den ersten Blick erscheinen die Unterschiede nicht sehr auffällig. Dem entspricht auch eine NNH (number needed to harm), die von den Autoren für PPI mit 67 errechnet wurde. Es müssen also 67 Patienten für zwei Jahre mit PPI behandelt werden, damit zusätzlich einer einen solchen Vitamin-B12-Mangel erleidet. Immerhin aber errechnen sich bei der Höhe der Zahlen statistisch signifikante Odds Ratios (für PPI 1,65 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,58–1,67), H2RA 1,25 (CI 1,17–1,34)). Auch können die Autoren durch Subgruppenanalyse eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachweisen. Sie weisen ausführlich auf die Interpretationsschwierigkeiten einer Fall-Kontroll-Studie im Allgemeinen und auf verschiedene Irrtumsmöglichkeiten in ihrer Studie im Besonderen hin. Sie betonen aber auch, dass mehrere der Hill-Kriterien erfüllt sind: klarer statistischer Zusammenhang

* H2RA spielen bei uns nur noch eine untergeordnete Rolle; siehe Schwabe & Paffrath: „Arzneiverordnungs-Report 2013“, Seite 70.

(Hill-Kriterium I), Dosis-Wirkungsbeziehung (Hill III), plausibler biologischer Zusammenhang (Hill V).

Fazit

Die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol u. a.) sowie Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (Ranitidin u. a.) kann zu einem Vitamin-B12-Mangel führen, da die zur Resorption nötige Salzsäureproduktion herabgesetzt ist. Hat ein Patient länger als zwei Jahre diese Substanzen erhalten, besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Vitamin-B12-Mangel. Es scheint

sich um seltene Ereignisse zu handeln. Die NNH für PPI wird mit 67 errechnet.

Jedenfalls sollte man, hat ein Patient lange PPI oder H2RA erhalten, auf Symptome eines Vitamin-B12-Mangels achten und gegebenenfalls den Vitamin-B12-Spiegel kontrollieren.

Literatur

- 1 Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA: Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013; 310: 2435-2442.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

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

Dr. med. M. Zieschang, Darmstadt

Aus der Praxis – für die Praxis

Calprotectin im Stuhl als Entzündungsmarker

Höffler, D.
Zieschang, M.

Calprotectin ist ein wichtiger Bestandteil des Zytoplasmas der Granulozyten. Bei entzündlichen Prozessen des Darmes ist diese Substanz im Stuhl deutlich erhöht. Das englische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt diesen Test bei Verdacht auf einen entzündlichen Darmprozess (1). Eine Metaanalyse (2) von 13 Arbeiten und insgesamt 670 erwachsenen Patienten nahm die Endoskopie als Referenzstandard. Sie kam auf eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 96 %. Merkwürdigerweise ist aber der Test bei Kindern und Jugendlichen weniger zuverlässig. In der genannten Metaanalyse ergab sich zwar auch eine hohe Sensitivität von 92 %, aber nur eine Spezifität von 76 %.

Nicht nur zur Differenzialdiagnose funktioneller oder durch Entzündung hervorgerufener Beschwerden ist der Test brauchbar, er ist auch zur Verlaufsbeurteilung einer entzündlichen Darmerkrankung, z. B. Colitis ulcerosa, geeignet. Da praktisch kein Karzinom ohne Entzündung abläuft, ist Calprotectin auch bei Darmkrebs erhöht.

Nimmt man die bekannten Entzündungsparameter Fieber, Blutsenkung, CRP und Leukozytenzahl hinzu, so dürfte sich doch in vielen Fällen ein recht klares Bild ergeben, ob eine Entzündung oder vielmehr funktionelle Darm-Beschwerden vorliegen. Das NICE geht davon aus, dass sich durch den Test manche Endoskopie überflüssig machen lässt.

In den deutschen S3-Leitlinien zum Reizdarm (3) wird dies aber nicht empfohlen, da die Sensitivität des Testes zwar gut, aber die Spezifität nach Meinung der Leitlinienautoren nicht für ausreichend erachtet wird. Hier wird zumindest einmal zu Beginn der Diagnostik eine Ileoskopie gefordert.

Calprotectin ist im Stuhl stabil und ist in der nativen, ungekühlten und unbehandelten Stuhlprobe einige Tage lang unverändert nachweisbar. Der Postversand ist daher unproblematisch. Die Laboranalyse erfolgt in einem durch geeignete Standards kalibrierten, quantitativen ELISA-Test.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Fazit

Calprotectin, aus Granulozyten stammend, ist im Stuhl stabil und kann durch einen ELISA-Test nachgewiesen werden. Ein erhöhter Wert weist auf eine Entzündung im Darm hin. Der Test hat bei Erwachsenen eine Sensi-

tivität von 93 % und eine Spezifität von 96 %, bei Kindern und Jugendlichen liegt die Sensitivität zwar auch bei 92 %, die Spezifität allerdings nur bei 76 %.

Literatur

- 1 NICE diagnostic assessment guidance: faecal calprotectin. Drug and Therapeutics Bulletin 2013; 51: 135-136.
- 2 van Rheenen PF, van d, V, Fidler V: Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ 2010; 341: c3369.
- 3 Layer P, Andresen V, Pehl C et al.: S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und

Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). AWMF-Registrierenummer: 021/016. Z Gastroenterol 2011; 49: 237-293.

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

Dr. med. M. Zieschang, Darmstadt

Was uns sonst noch auffiel

Ändert sich für Deutschland etwas durch die neue Cholesteroleitlinie der USA?

Meyer, F. P.

Die aktualisierte Leitlinie der ACC (American College of Cardiology) und der AHA (American Heart Association) (1) hat im deutschen Blätterwald für viel Wirbel gesorgt. Aus klinisch-pharmakologischer Sicht fragt man natürlich nach dem „Warum?“. Die empfohlenen Änderungen der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten entsprechen auch den Empfehlungen der Lipid-Liga (2), obwohl man sich über den Nutzen solcher Ratschläge keinen Illusionen hingeben sollte (3). Deshalb bleiben Statine die Mittel der Wahl. Die von den Amerikanern empfohlene und in Deutschland insbesondere durch die DEGAM unterstützte „Fire-and-forget“-Strategie ist nichts Neues: „Der Vorschlag der Verordnung einer Standarddosis eines Statins (z. B. Simvastatin 20–40 mg pro Tag, einmal abends eingenommen) ohne weitere Kontrollen oder Dosisanpassungen („Fire-and-forget“-Strategie) erscheint nach der gegenwärtigen Datenlage als pragmatischer und sinnvoller Ansatz (4).

Auch der Hinweis auf Simvastatin (gelegentlich auch Pravastatin, 40 mg pro Tag) ist relevant. Die von den Amerikanern als hochpotent („high intensity“) eingestuften Statine Atorvastatin und Rosuvastatin sind nicht hochpotent. Atorvastatin ist nicht wirksamer als Simvastatin oder Pravastatin (5;6). Rosuvastatin ist nicht wirksamer als Placebo (7). Darüber hinaus ist Simvastatin besser verträglich als Atorvastatin und Rosuvastatin (8).

Nicht neu ist auch der Hinweis aus Amerika, dass es für Ezetimib, Nikotinsäurepräparate, Fibrate und Fischölkapseln keine Nutzenbelege gibt (7). Das gilt natürlich auch für das vom BfArM zugelassene Kombinationspräparat Inegy® (Simvastatin plus Ezetimib).

Diskutieren könnte man über eine Behandlungsindikation in Abhängigkeit vom kardiovaskulären 10-Jahres-Gesamtrisiko, das über 10–15 % liegen sollte (Primärprävention)(4;6). Der amerikanische Vorschlag (ab 7,5 %) lässt sich nicht begründen, da große kardiovaskuläre Ereignisse (nichttödlicher Herzinfarkt, koronarer Tod, Schlaganfälle, koronare Revaskularisation) innerhalb von fünf Jahren nur um weniger als 1,1 % (NNT > 91) vermindert werden (9). Entsprechend der Arzneimittelrichtlinien wird eine Therapie unterhalb der Risikohöhe von 20 % in zehn Jahren sowieso nicht erstattet.

Fazit

Für deutsche Ärzte ändert sich nichts, um das kardiovaskuläre Risiko ihrer Patienten zu senken. Es bleibt dabei:

- Lebensstiländerungen, wenn möglich,
- Simvastatin (40 mg/Tag) als Mittel 1. Wahl,
- Nichtstatin-Lipidsenker bislang ohne Nutzenbelege,
- kardiovaskuläre Risikohöhe von 20 % in zehn Jahren als Option für eine Statinbehandlung bleibt sinnvoll.

Literatur

- 1 Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al.: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013.
- 2 Weizel A: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis: <http://www.lipid-liga.de/pdf/ldiagn.pdf>. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., Stand: September 2011. Zuletzt geprüft: 19. Februar 2014.
- 3 Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al.: Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 145-154.
- 4 Fettstoffwechselstörungen. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl., Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009; 1044-1057.
- 5 Meyer FP: Wie innovativ ist Atorvastatin (Sortis®)? Auf dem Weg von MIRACL zu SPARCL. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2007; 34: 2-5.
- 6 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Mai 2012; Band 39, Sonderheft.
- 7 Meyer FP: Surrogate sind meistens nicht therapierelevant – aktuelles Beispiel: Rosuvastatin. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2012; 39: 51-53.
- 8 Berthold HK: Statine und ihre Nebenwirkungen. Internist Prax 2014; 54: 155-161.
- 9 Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012; 380: 581-590.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. Frank P. Meyer, Wanzleben-Börde
U_F_Meyer@gmx.de

Fortbildungsveranstaltungen 2014

Gemeinsam mit den Kassenärztlichen Vereinigungen und Landesärztekammern

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Dr. med. K. Bräutigam

08.10.2014 – Nordrhein: Düsseldorf, 15:00–18:00 Uhr

Themen:

- Statintherapie vor dem Hintergrund der aktuellen US-Guideline der ACC und der AHA
- Aktuelle Themen und interessante Verdachtsfälle aus der Arzneimittelsicherheit
- Neue Arzneimittel 2013/2014 – eine kritische Bewertung

11.10.2014 – Sachsen: Dresden, 10:00–13:00 Uhr

Themen:

- Zweckmäßige Osteoporosetherapie
- Arzneimitteltherapiesicherheit: Fallbeispiele, Lösungsansätze und Ausblick
- Neue Arzneimittel 2013/2014 – eine kritische Bewertung

29.10.2014 – Hamburg: 10:00–13:00 Uhr

Themen:

- Statintherapie vor dem Hintergrund der aktuellen US-Guideline der ACC und der AHA
- Aktuelle Themen und interessante Verdachtsfälle aus der Arzneimittelsicherheit
- Neue Arzneimittel 2013/2014 – eine kritische Bewertung

Gemeinsam mit der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin

26.11.2014 – Berlin: 20:00–22:00 Uhr

Themen:

- Aktuelle Themen und interessante Verdachtsfälle aus der Arzneimittelsicherheit
- Neue Arzneimittel 2013/2014 – eine kritische Bewertung

Beteiligung am dritten Fortbildungskongress der Ärztekammer Berlin

28./29.11.2014 – Berlin

Beteiligung am Bayerischen Fortbildungskongress

05./06.12.2014 – Nürnberg

Foren der AkdÄ:

- 05.12.2014, 17:00–19:00 Uhr: Arzneimitteltherapiesicherheit
- 06.12.2014, 09:00–12:00 Uhr: Arzneimitteltherapie im höheren Alter

Nähere Informationen zu den Fortbildungsveranstaltungen finden Sie auf der Homepage der AkdÄ:
<http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>.

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. med. J. Bausch
 Dr. med. K. Ehrental
 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. Höfler

Stellvertretender Chefredakteur

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
 Postfach 12 08 64
 10598 Berlin
 Telefon: 030 400456-500
 Telefax: 030 400456-555
 E-Mail: avp@akdae.de
 www.akdae.de
 ISSN 0939-2017



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

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden Therapieempfehlungen in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2014



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

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

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

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

