

## Pharmakotherapie

Rationale und rationelle Pharmakotherapie in der Praxis

Jahrg. 20, Nr. 4 | Dezember 2015

### Biosimilars

# Was die Nachfolger der Biologika so wertvoll macht



#### STANDPUNKT

Sitagliptin: Empfehlungen zum Einsatz des DPP-4-Hemmers

#### NACHRICHTEN

Otologika: Welche Präparate sind aktuell verordnungsfähig?

#### FORSCHUNG UND PRAXIS

Internistische Erkrankungen: UAW orthopädischer Therapien

# Wie können wir Flüchtlinge angemessen versorgen?

## Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

heute möchte ich mit Ihnen ein Thema diskutieren, das mich bedrückt. Es ist die ärztliche Behandlung von Flüchtlingen und Asylbewerbern. Diese erfolgt über einen Krankenschein des zuständigen Sozialamtes. Allerdings haben diese Patienten nur sehr eingeschränkt Anspruch auf medizinische Betreuung. Er ist begrenzt auf die ärztliche Behandlung bei akuten Erkrankungen und Schmerzzuständen, auf ärztliche und pflegerische Hilfe sowie die Versorgung mit Arzneimitteln und Verbandmitteln für Schwangere und Wöchnerinnen sowie die Durchführung aller ärztlich empfohlenen Schutzimpfungen. Chronische Erkrankungen können nur behandelt werden, wenn eine akute Verschlechterung den Patienten gefährdet. Ein praktisches Beispiel: Die Hypertonie oder der Diabetes werden nur dann behandelt, wenn Blutdruck oder Blutzucker eine Gefährdung des Patienten darstellen – also der Schlaganfall oder eine Stoffwechsellentgleisung des Diabetes droht.

**Es empfiehlt sich, vor der Behandlung Asylsuchender mit dem Sozialamt die Erstattung ärztlicher Leistungen abzuklären.**

Die Verordnung von Heil-, Hilfsmitteln und Krankenhausbehandlungen – nicht jedoch von Arzneimitteln – ist, abgesehen von Not- und Ausnahmefällen, nur mit Genehmigung des Sozialamtes möglich. Auch dürfen von Asylbewerbern über den Krankenschein des Sozialamtes nur Allgemeinärzte, hausärztlich tätige Internisten, Kinderärzte, Frauenärzte und Augenärzte direkt in Anspruch genommen bzw. zur Behandlung konsultiert werden. Ausnahmen hiervon sind die genannten Notfälle. Es gibt aber auch urologische, orthopädische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen bei Asylbewerbern. Die entsprechenden Fachärzte können nur über eine Überweisung des Erstbehandlers aufgesucht werden.

Unter dem Gesichtspunkt, dass die ärztliche Betreuung von Asylbewerbern hohe Kosten verursacht, ist die Begrenzung der ärztlichen Leistung und Behandlung sicherlich „wirtschaftlich“ – aber nicht human. Wir als Ärzte sind ethisch verpflichtet, alle unsere Patienten, unabhängig von Alter, Geschlecht, Herkunft, Religion und sozialem Status, bestmöglich zu behandeln.

Ihr Dr. med. Wolfgang LangHeinrich




## AUF EINEN BLICK

Tuberkulose, Scabies, Giardia und Co.: Viele Asylsuchende haben Infektionskrankheiten. Im „Special Flüchtlinge“ finden Sie deshalb eine Übersicht der wichtigsten ansteckenden Erkrankungen, mit kurzen Hinweisen zu Diagnostik und Therapie. Darüber hinaus leidet ein großer Teil der geflüchteten Menschen aufgrund traumatischer Erfahrungen unter psychischen Krankheiten. Hilfe bieten psychosoziale Zentren des Hessischen Ministeriums für Soziales und Integration. An sie können sich auch Ärzte wenden, die diese Einrichtungen unterstützen möchten: Telefon 0611 817 3456 oder [med@hsm.hessen.de](mailto:med@hsm.hessen.de). Weitere Informationen bietet die KVHessen unter [www.kvhessen.de/fluechtlinge](http://www.kvhessen.de/fluechtlinge).

<b>SCHWERPUNKT</b>	SEITEN 4–10
Biosimilars: <b>Biologika 2. Klasse?</b>	
<b>STANDPUNKT</b>	SEITEN 11–16
Verordnungsfähigkeit: Pregabalingenerika bei neuropathischem Schmerz	
Die TECOS-Studie: Sitagliptin zur Senkung der Blutglukose?	
Komplikationen: Nachtrag zur Metformin-Dosierung	
<b>NACHRICHTEN</b>	SEITEN 17–18
Phytotherapie: Leberschäden durch pflanzliche Medikamente	
Otologika: Was ist ordnungsfähig?	
Nierenfunktionsstörungen: Thiazid-Therapie bei Senioren und weitere Meldungen	
<b>SPECIAL FLÜCHTLINGE</b>	SEITEN I–VIII
Diagnostik und Therapie: <b>Häufige Infektionen Asylsuchender</b>	
<b>FORSCHUNG &amp; PRAXIS</b>	SEITEN 19–28
Mechanische Thrombektomie (MTE): Akutversorgung bei Schlaganfall	
Sturzgefahr: Medikamente als Ursache	
Internistische Grunderkrankungen: Interaktionen einer orthopädischen Therapie	
<b>DIALOG</b>	SEITEN 29–34
Initiative „Choosing wisely“: Klug entscheiden – aber gemeinsam	
Leserbriefe und Stellungnahmen: Arzneimittel-Innovationen und Masernimpfung	
Impressum	



## BIOSIMILARS

# Biologika 2. Klasse?

Proteine sind anspruchsvolle Arzneistoffe – nicht nur in der Anwendung, sondern auch in der Herstellung und Charakterisierung. So überrascht es nicht, dass es von biotechnologisch produzierten Biologika keine Generika im klassischen Sinn gibt. Allerdings sind seit fast zehn Jahren sogenannte Biosimilars verfügbar. Lange blieb diese Wirkstoffgruppe relativ unauffällig. Jetzt regt sich Unsicherheit beim Umgang mit diesen Arzneimitteln. Der Grund: Die noch überschaubare Gruppe wurde durch einen neuen Antikörper ergänzt. Was sollte man wissen, um Biosimilars richtig einschätzen zu können?



Prof. Dr. rer. nat.  
Theo Dingermann

Institut für  
Pharmazeutische  
Biologie, Biozentrum,  
Max-von-Laue-Str. 9,  
60438 Frankfurt,  
Dingermann@em.  
uni-frankfurt.de

KONTAKT

**G**entechnisch hergestelltes Humaninsulin wurde im Jahr 1982 zugelassen. Damit war der erste Proteinwirkstoff am Markt, der nicht aus dem Organismus isoliert wurde, in dem er natürlicherweise synthetisiert wird. Mithilfe der damals noch jungen Gentechnologie war es gelungen, eine synthetische Variante des humanen Insulins in das Darmbakterium *E. coli* einzuschleusen und dieses zu veranlassen, humanes Insulin zu synthetisieren. Zwischenzeitlich ist die Wirkstoffgruppe der Biologika auf etwa 150 Arzneistoffe angewachsen und bereichert unbestritten unseren Arzneimittelschatz. Sie werden als Interferone, monoklonale Antikörper, Gerinnungsfaktoren sowie Insuline und andere Hormone eingesetzt. Seit 2006 gibt es eine neue Gruppe von Wirkstoffen, deren Realisierungschance man jahrelang kategorisch verneint hatte.<sup>1</sup> Auf den ersten Blick eher unspektakulär, handelt es sich hierbei um Kopien der Biologika, die seit 2001 zunehmend ihren Patentschutz verlieren: die sogenannten Biosimilars. Ihre Beschreibung weckt sofort Assoziationen zu den Generika, die sich seit Jahrzehnten im internationalen Arzneimittelmarkt etabliert haben und die anhaltend zur Kostensenkung im Medikamentensektor beitragen. Jedoch lässt schon der Name Biosimilars vermuten, dass diese Analogie dem Charakter der neuen Wirkstoffklasse in keiner Weise gerecht wird. Biosimilars unterscheiden sich

**Übersicht der von der EMA zugelassenen Biosimilars**

Handelsname/ Hersteller	International Non-Proprietary Name (INN)	Referenzprodukt (Originatorprodukt)	Jahr der Zulassung
Omnitrope®/Sandoz	Somatropin	Genotropin®	2006
Binocrit®/Sandoz	Epoetin alfa	Eprex®	2007
Epoetin alfa Hexal®/Hexal			
Abseamed®/Medice	Epoetin alfa	Eprex®	2007
Retacrit®/Hospira	Epoetin zeta	Eprex®	2007
Silapo®/STADA			
Biograstimv/CT Arzneimittel	Filgrastim	Neupogen®	2008
Ratiograstim®/Ratiopharm			
Tevagrastim®/Teva Generics			
Zarzio®/Sandoz	Filgrastim	Neupogen®	2009
Filgrastim Hexal®/Hexal			
Nivestim®/Hospira	Filgrastim	Neupogen®	2010
Grastofil®/ STADA/cell pharm	Filgrastim	Neupogen®	2013
Inflectra®/Hospira	Infliximab	Remicade®	2013
Remsima®/Celltrion			
Ovaleap®/Teva	Follitropin alfa	GONAL-f®	2013
Bemfola®/Finnox Biotech	Follitropin alfa	GONAL-f®	2014
Abasaglar®/Lilly/Boehringer Ingelheim	Insulin glargin	Lantus®	2014

nämlich so signifikant von Generika, dass zunächst einmal ein Regelwerk zu etablieren war, das eine Zulassung dieser besonderen Wirkstoffe ermöglichte. Schließlich dauerte es bis 2006, bis tatsächlich ein erstes Biosimilar den Markteintritt in der EU schaffte.

### Besonderheiten einer besonderen Stoffklasse

Bei Biologika handelt es sich ausnahmslos um Proteine, die zudem immer aus lebenden Zellen oder Organismen isoliert wurden. Wegen ihrer Proteinnatur sind die Stoffe chemisch deutlich labiler als praktisch alle chemisch-synthetischen Substanzen. Das hat zur Folge, dass immer ein mehr oder weniger kleiner Teil des Wirkstoffs in partiell degradierter Form vorliegt, sodass man nie von einer homogenen Molekülpopulation ausgehen kann.<sup>2</sup> Um trotz dieser Schwierigkeiten die Herstellung sicherer Wirkstoffe garantieren zu können, hat man für Prozess- und Molekülcharakteristika eine Vielzahl „Spezifikationskorridore“ eingeführt, die durch Ober- und Untergrenzen definiert sind und die während des Herstellungsprozesses kontrolliert und akribisch eingehalten werden müssen. Ziel ist es, die unvermeidbare strukturelle Heterogenität der Wirkstoffe innerhalb genau definierter Grenzen konstant zu halten: „The product is the process“ lautete das neue Paradigma zur Definition von Biologika, im Gegensatz zu der alten Betrachtung, nach der ein Wirkstoff (nur) ein bestimmtes Molekül ist, das auf Basis konstanter chemischer und physikalischer Charakteristika eindeutig beschrieben werden kann („the product is the molecule“).

### Revolution in der Proteinanalytik

Die neue Definition der biologischen Wirkstoffe, in die alle Details des Herstellungsprozesses eingeschlossen sind, schloss quasi aus, dass es von solchen Molekülen generische Kopien im Sinne der klassischen Generika geben konnte. Denn der Herstellungsprozess für ein Biopharmazeutikum lässt sich nicht kopieren. Nicht zuletzt zählen die Details dieser Prozesse mittlerweile zu den am besten gehüteten Firmengeheimnissen. Trotz dieser anscheinend aussichtslosen Voraussetzungen ist bereits eine stattliche Anzahl von Biosimilars im Handel. Etliche neue Substanzen, darunter auch so komplexe Moleküle wie rekombinante Antikörper, werden in absehbarer Zeit hinzukommen. Das lässt sich im Wesentlichen auf zwei bemerkenswerte Entwicklungen zurückführen: zum einen auf eine dramatisch verbesserte Proteinanalytik, zum anderen auf eine neue Souveränität der Zulassungsbehörden. Gerade die Analyseverfahren haben sich inzwischen geradezu

sensationell weiterentwickelt. Vor allem die Fortschritte im Bereich der Massenspektrometrie ermöglichen heute eine viel genauere und detailliertere Analyse der hochkomplexen Proteine, als das bei der Entwicklung der Originatorwirkstoffe (Referenzsubstanzen) vor über einem Jahrzehnt überhaupt denkbar war. Entscheidend ergänzt wurde diese Entwicklung durch Innovationen im Bereich der Algorithmen, mit denen sich die großen Datenmengen akkurat und vollständig auswerten lassen.

### Identisch oder nur ähnlich?

Bei Anwendung dieser Hochleistungsanalytik auf einen Originatorwirkstoff und ein Biosimilar lässt sich heute im Detail darstellen, welche Qualitätsattribute entscheidend sind, damit Proteine als identisch oder lediglich als ähnlich einzustufen sind. Zu diesen Merkmalen gehören beispielsweise die Integrität der Proteinenden, der Oxidationsgrad eines Methionins oder der O- und N-Glykosylierungsgrad an einer bestimmten Proteinsequenzposition bis hin zur Sequenz der Zuckerstrukturen in Glykoproteinen oder zum Anteil an Proteinaggregaten. So können für ein Biosimilar je nach Komplexität des Moleküls 50 bis 100 Qualitätsattribute allein durch die Massenspektrometrie bestimmt und mit dem Originatorwirkstoff (der Referenzsubstanz) quantitativ verglichen werden. Die mitentscheidende Frage, welche Moleküldetails (noch) als ähnlich zu werten sind und welche ober- oder unterhalb eines akzeptablen Spezifikationskorridors liegen, wird unter anderem durch die systematische Analyse unterschiedlicher Chargen der zugelassenen Originatorprodukte beantwortet.<sup>3</sup> Aus prinzipiellen Überlegungen müssen sich hier Unterschiede ergeben, und diese können erstaunlich deutlich ausfallen. So ergaben beispielsweise Untersuchungen verschiedener Chargen von Rituximab unterschiedliche Glykosylierungsmuster und damit auch eine unterschiedliche Effizienz, eine Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) zu induzieren. Vielfach sind die klinischen Auswirkungen solcher molekularen Variationen noch nicht bekannt.

### Prozess und Produkt

Die systematische Charakterisierung von Originatorprodukten zeigte, wie regelmäßig die Hersteller

**Strukturvariationen sind bei allen Biopharmazeutika normal, so zum Beispiel bei den unterschiedlichen Chargen eines Referenz-Biologicals. Die Herausforderung ist jedoch, diese Varianz möglichst konstant zu halten. Voraussetzung dafür ist ein detaillierter und strukturierter Herstellungsprozess.**

dieser Produkte im Lauf der Zeit auch ihre Prozesse dahin gehend optimieren, dass mit leicht modifizierten Proteinen zumindest in sehr fein abgestimmten Settings bessere klinische Ergebnisse erzielt werden. Natürlich müssen solche Prozess- und Produktänderungen der Zulassungsbehörde gemeldet werden, die diese dann anhand der eingereichten Daten (darunter auch klinische Daten)

prüft und freigibt. Die Fachöffentlichkeit nimmt solche Änderungen dagegen kaum wahr, da sie zwar melde-, aber nicht berichtspflichtig sind. Außerdem fallen diese „Verbesserungen“ in der Regel im klinischen Alltag auch gar nicht auf, wie retrospektiv konstatiert werden kann. So war es nur konsequent, das noch junge Paradigma „the product is the process“ zu relativieren und dahin gehend neu zu definieren, dass zwar eine akzeptabel konstante Produkt-heterogenität nur auf Basis eines extrem stringent spezifizierten Prozesses zu erreichen ist, dass dieser Prozess aber keineswegs der Prozess des Herstellers des Originatorprodukts sein muss. Und ebenso konsequent war es, eine detaillierte molekulare Charakterisierung sowohl der Referenzsubstanz als auch des Biosimilars zu fordern. Dadurch gewann das alte Paradigma „the product is the molecule“ auch für Biopharmazeutika an Bedeutung.

**Souveräne Zulassungsbehörden**  
Neben dem technischen Fortschritt war aber auch die neuartige Souveränität der Behörde, die für die Zulassung von Proteintherapeutika verantwortlich ist, entscheidend für die erstaunlich schnelle Etablierung von Biosimilars in Europa. Diese Arzneimittel werden in der EU bekanntlich in einem zentralen Verfahren durch die EMA (European Medicines Agency) zugelassen. Seit 2003 haben Experten bei der EMA neben den allgemei-

nen Biosimilar-Leitlinien auch produktspezifische Richtlinien für die Zulassungsanforderungen von patentfreien Biologika publiziert. So haben Hersteller von Biosimilars ganz klare Vorgaben, wie sie ihre Produkte zu entwickeln haben, um eine Zulassung zu bekommen. Wichtig: Nachahmerpräparate von Proteintherapeutika, die ohne Berücksichtigung dieser wissenschaftlichen Entwicklungsprinzipien in nicht oder weniger regulierten Märkten vertrieben werden, sind nicht als Biosimilars, sondern allenfalls als „Kopie“ zu bezeichnen.<sup>4,5</sup> Kopien, die beispielsweise in Asien oder Südamerika legal vertrieben werden, aber kein EMA-Zulassungsverfahren durchlaufen haben, sind hierzulande nicht verkehrsfähig. Vor allem aus Indien kommt eine ganze Reihe solcher Produkte, von denen es zum Teil in Europa noch keine Vertreter gibt. So ist dort zum Beispiel bereits seit 2007 ein monoklonaler Antikörper

**Die Bewertung von Zulassungsanträgen für Biosimilars bei der EMA erfolgt wissenschaftlich rational, fachlich kompetent und extrem sorgfältig. Ärzte, Apotheker und Patienten können und sollten sich auf das Urteil dieser Gruppe bei der europäischen Zulassungsbehörde verlassen.**

(Reditux®) als Nachahmerprodukt zugelassen. In Europa hat demgegenüber mit Remsima®/ Inflectra® erst Ende letzten Jahres der erste Biosimilar-Antikörper eine Marktzulassung erhalten. Ebenfalls seit 2007 ist ein Nachahmerprodukt von Interferon alfa-2b in Indien im Markt, und seit 2003 sind dort auch Insulin-Nachahmerprodukte verfügbar. Diese Präparationen konnten die hohen Hürden der EMA nicht nehmen; sie wurden entweder von der Behörde abgelehnt oder der pharmazeutische Hersteller hat den Zulassungsantrag zurückgezogen. Ähnliches gilt für rekombinante Hepatitis-B-Vakzine. Dagegen wurde mit Abasaglar® jetzt auch ein Biosimilar zum Insulin glargin durch die EMA zugelassen.

Diese Beispiele verdeutlichen zweierlei: Die Zulassung eines Biosimilars ist ein anspruchsvoller Prozess, der alles andere als ein „Selbstläufer“ ist. Nicht jedes Nachahermolekül aus der Klasse der Biopharmazeutika ist ein Biosimilar nach europäi-



schem Standard. Biosimilars, die den europäischen Zulassungsstandards nicht entsprechen, sind hier nicht verkehrsfähig und dürfen daher auch nicht am Patienten eingesetzt werden. Durch die Bewertung der keineswegs seltenen Prozessänderungen ist der Datenfundus bei der EMA immens angewachsen. So kann sich die EMA inzwischen ein detailliertes Bild davon machen, wie sich kleine oder größere Moleküländerungen auf die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit der Wirkstoffe auswirken. Dabei zeigte sich, dass die klinischen Auswirkungen kleinerer, oft nicht vermeidbarer Variationen meist vernachlässigbar sind.

### Gleiche Wirkstoffnamen für ungleiche Substanzen?

Die Anforderungen für die Zulassung von Biosimilars sind deutlich strenger als die für Generika. Zwingend erforderlich sind zum Beispiel klinische Prüfungen, die von Fall zu Fall mit der Zulassungsbehörde vereinbart werden. Im Vordergrund dieser Untersuchungen steht der Nachweis der Produktsicherheit, die sich dann aus den Studien beurteilen lässt, wenn die Prozesse zur Herstellung von Biosimilars ebenso kompromisslos spezifiziert und standardisiert sind wie die der Originalia. Da Biosimilars mit den Referenzarzneimitteln nicht identisch, sondern ihnen nur

ähnlich sind, sollten sie sich auch eindeutig unterscheiden lassen. Das ist allerdings nur bedingt der Fall, da sich zwar die Markennamen, nicht jedoch zwingend die Wirkstoffnamen unterscheiden. Das freut vielleicht die eine Seite (Biosimilars) und ärgert die andere (Originalia).

Bedrohlich ist diese Situation jedoch für beide. Denn generell sind Biologika – auch solche, die lange im Markt sind – nicht nebenwirkungsfrei. Man muss immer mit Komplikationen rechnen, die, oft immunologisch gesteuert, in hohem Maß durch individuelle Faktoren beeinflusst werden und daher kaum vorhersehbar sind. Erleidet ein Patient gravierende Nebenwirkungen, gefährdet das nicht nur das Individuum, sondern auch das Produkt. Surveillance (Überwachung) ist daher heute ein unverzichtbares und immer stärker eingefordertes Instrument zur Überprüfung und Sicherstellung der Arzneimittelsicherheit. Eine zuverlässige Surveillance ist aber nur möglich, wenn sich Wirkstoffe eindeutig identifizieren lassen, was derzeit nur bedingt möglich ist. Die EMA-Experten konnten sich bisher aber nicht dazu durchringen, unverwechselbare Wirkstoffnamen zu fordern, und von der Möglichkeit, diese Unterscheidbarkeit selbst zu initiieren, machen die Hersteller von Biosimilars nur mäßig Gebrauch. ■

PROF. DR. RER. NAT. THEO DINGERMANN

✓ Interessenkonflikte: keine

### Literatur:

1. Schellekens H: Follow-on biologics: challenges of the next generation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 31–36.
2. Kuhlmann M, Covic A: The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 4–8.
3. Schiestl M, et al.: Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 310–312.
4. Weise M, et al.: Biosimilars – why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 690–693.
5. Schneider CK, et al.: In support of the European Union biosimilar framework. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 745–749.



## FAZIT

Biosimilars bereichern unseren Arzneimittelschatz ähnlich wie vordem die Generika. Allerdings haben sie sich noch nicht im Gesundheitssystem etabliert. Besonders den Biosimilar-Antikörpern begegnet die Ärzteschaft mit sehr viel Skepsis. Das ist nicht gerechtfertigt und beruht häufig auf Wissensdefiziten. Gravierender ist jedoch, dass es für viele Ärzte nicht akzeptabel ist, dass bei Biosimilars die Evidenz im Wesentlichen aus dem Labor und nicht aus der Klinik kommt. Das widerspricht auf den ersten Blick den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin. Bei Generika hingegen ist dies seit Jahrzehnten gang und gäbe und wurde nie infrage gestellt. Denn schließlich ist dieses Prinzip plausibel und korrekt: Warum sollte die Kopie eines Wirkstoffs anders wirken als die Vorlage für diese Kopie, die sich jahrelang klinisch bewährt hat?

Natürlich ist auch bei den Biosimilars sicherzustellen, dass die Kopie der Vorlage strukturell hinreichend ähnelt. Außerdem sollten keine prozessbedingten Verunreinigungen die Sicherheit der Kopie gefährden. Letzteres wird immer, wenn auch meist nur in einer Indikation, in einer klinischen Studie überprüft. Die Prüfung der ersten Voraussetzung übernimmt eine kompetent und sorgfältig agierende Zulassungsbehörde. Somit ist die Wahrnehmung von Biosimilars als „Biologika 2. Klasse“ nicht angebracht. Dies ist auch deshalb wichtig, weil Quoten und Rabattverträge Ärztinnen und Ärzte über kurz oder lang zwingen werden, Biosimilars zu verordnen. Tun sie dies widerstrebend, wird sich ihre Skepsis auch auf die Patienten übertragen – und das wird sich negativ auf den Therapieverlauf auswirken.

# Sicher und wirtschaftlich

Die strengen Zulassungsstandards und die nachgewiesene Wirksamkeit der Biosimilars sind wichtige Argumente für deren Einsatz. Die Kostenersparnis ist ein weiteres.

DR. MED. WOLFGANG LANGHEINRICH

## Literatur:

Dingermann T, Zündorf I, Fischalek J. Biosimilars Handbuch 2014, Pro Generika

Im Jahr 2005 hat die EMA ein spezielles Zulassungsverfahren für Biosimilars eingeführt, das von diesen deutlich umfangreichere Wirk- und Sicherheitsnachweise als für Generika verlangt und zudem sicherstellt, dass die gleichen Zulassungsgrundlagen erfüllt werden wie bei dem Referenz-

arzneimittel. Hieraus lässt sich ableiten, dass Biosimilars ihren Referenzarzneimitteln genauso gleichen bzw. sich von diesen unterscheiden, wie es bei unterschiedlichen Chargen des Referenzarzneimittels aufgrund von Prozessänderungen der Fall ist. Nachfolgend einige Beispiele:

Biopharmazeutikum	Lizenzierung	Prozessänderung
MabThera®	1998	6
Remicade®	1999	36
Enbrel®	2000	21
Humira®	2003	19



Bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) besteht bezüglich der Verordnung von Biosimilars anstelle der Biologika nachfolgender Konsens:

■  
**Neueinstellung auf Biosimilars**

■  
**Umstellung nur unter ärztlicher Überwachung**

■  
**Keine generelle Empfehlung für eine Substitution**

**PRAXISTIPP**

## Deutliches Einsparvolumen

Bei den sehr hohen Preisen für Biologika sind die möglichen Einsparungen durch die Verordnung von Biosimilars erheblich. So kostet beispielsweise das Biologikal Neupogen® (48 Millionen Einheiten/5 Fertigspritzen) 1.403 Euro, die Biosimilars

etwa 965 Euro;\* das Biologikal Remicade® (100 mg/5 Stück) kostet 4.674 Euro, das Biosimilar Inflectra® 3.506 Euro.\*

\*gerundete Preise nach der Lauertaxe (Stand 08/2015)

Biologikal/Wirkstoff	Biosimilar	Einsparung
Genotropin® (Somatotropin)	Omnitrope®	26,5 %
Eprex®	Binocrit®	Festbetragsregelung
Erypo® (Epoetin alpha)	Epoetin alfa Hexal® Abseamed®	Festbetragsregelung Festbetragsregelung
Eprex® (Epoetin zeta)	Retacrit®/Silapo®	Festbetragsregelung
Neupogen® (Filgrastim)	Ratiograstim®/Zarzio® Filgrastim Hexal® Nivestim®	20 % 20 % 20 %
Remicade® (Infliximab)	Inflectra® Remsima®	25 % 19,7 %
GONAL-f® (Follitropin alfa)	Bemfolav®	10 %
Lantus® (Insulin glargin)	Abasaglar®	14 %

✓ Interessenkonflikte: keine

## VERORDNUNGSFÄHIGKEIT

# Pregabalingenerika bei neuropathischem Schmerz

## Wissenswertes zur Behandlung mit den neuen Antikonvulsiva

DR. MED. WOLFGANG LANGHEINRICH

**L**yrica® mit dem Wirkstoff Pregabalin ist zugelassen zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen, bei Epilepsie als Zusatztherapie bei partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisation sowie zur Behandlung von generalisierten Angststörungen – alles im Erwachsenenalter. In erster Linie wegen der Verordnungen bei neuropathischem Schmerz findet es sich unter den Top 10 der teuersten Verordnungen in Deutschland. Seit Anfang dieses Jahres gibt es Pregabalingenerika, die durchschnittlich etwa 30 % preisgünstiger sind als das Originalpräparat Lyrica®. So kosten 100 Tabletten Lyrica® (100 mg) 181 Euro und 100 Tabletten eines Pregabalingenerikums (zu 100 mg) 125 Euro.\*

### Wer haftet?

Im Gegensatz zu dem Originalpräparat besitzen allerdings nicht alle Pregabalingenerika eine Zulassung zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. Eine Zulassung für diese Indikation besitzt nur das Originalpräparat. Dieser Sachverhalt wirft bezüglich haftungsrechtlicher und leistungsrechtlicher Punkte einige Fragen auf. So ist haftungsrechtlich in derartigen Fällen zu klären, ob der Hersteller bei der Verordnung eines Pregabalingenerikums mit der Indikation neuropathischer Schmerz für eventuell auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen haftet, obwohl das Generikum nicht für diese Indikation zugelassen ist. Bei der Verordnung von Methylphenidat bei Erwachsenen, als dieses nur die Zulassung zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen hatte, hat das Bundesministerium für Gesundheit ausgeführt: „Wenn für ein Arzneimittel die Zulassung für ein Anwendungsgebiet vorliegt, ist regelmäßig von einem bestimmungsgemäßen Gebrauch auch der anderen wirkstoffgleichen Arzneimittel – in

nicht zugelassenen Indikationen – auszugehen. Der Hersteller trägt auch für solche Anwendungen die verschuldungsunabhängige Gefährdungshaftung nach § 84 AMG.“ Gleiches ist schon vor Jahren auch bei der Verordnung von Metoprololgenerika zur Behandlung der Herzinsuffizienz festgestellt worden. Viele Generika hatten nicht wie das Originalpräparat Beloc® die Zulassung zur Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz, sondern nur die Zulassung für die Behandlung der Hypertonie.

### Zulasten der GKV?

Ein mehr theoretisches Problem besteht bei der Beurteilung der leistungsrechtlichen Frage der Verordnungsfähigkeit entsprechender Präparate zulasten der GKV. Hier hat das Bundessozialgericht im Zusammenhang mit einem Off-Label-Use festgestellt, dass die Zulässigkeit einer Verordnung streng über den Zulassungsstatus des einzelnen Arzneimittels geprüft wird. Ihre Wirtschaftlichkeit wird verneint, sofern die Zulassung nicht für das individuelle Arzneimittel besteht. Daher stellt die Verordnung von Pregabalingenerika zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes einen Off-Label-Use dar. Hier könnten Krankenkassen einen entsprechenden Prüfantrag bei der Verordnung von Pregabalingenerika bei neuropathischem Schmerz stellen. Dies ist allerdings mehr als unwahrscheinlich, wie sich in der Vergangenheit am Beispiel der Metoprololgenerika zur Behandlung einer Herzinsuffizienz gezeigt hat. ■

✓ Interessenkonflikte: keine

\* Eurobeträge gerundet, Lauertaxe (Stand 08/2015)

## GLIPTINE

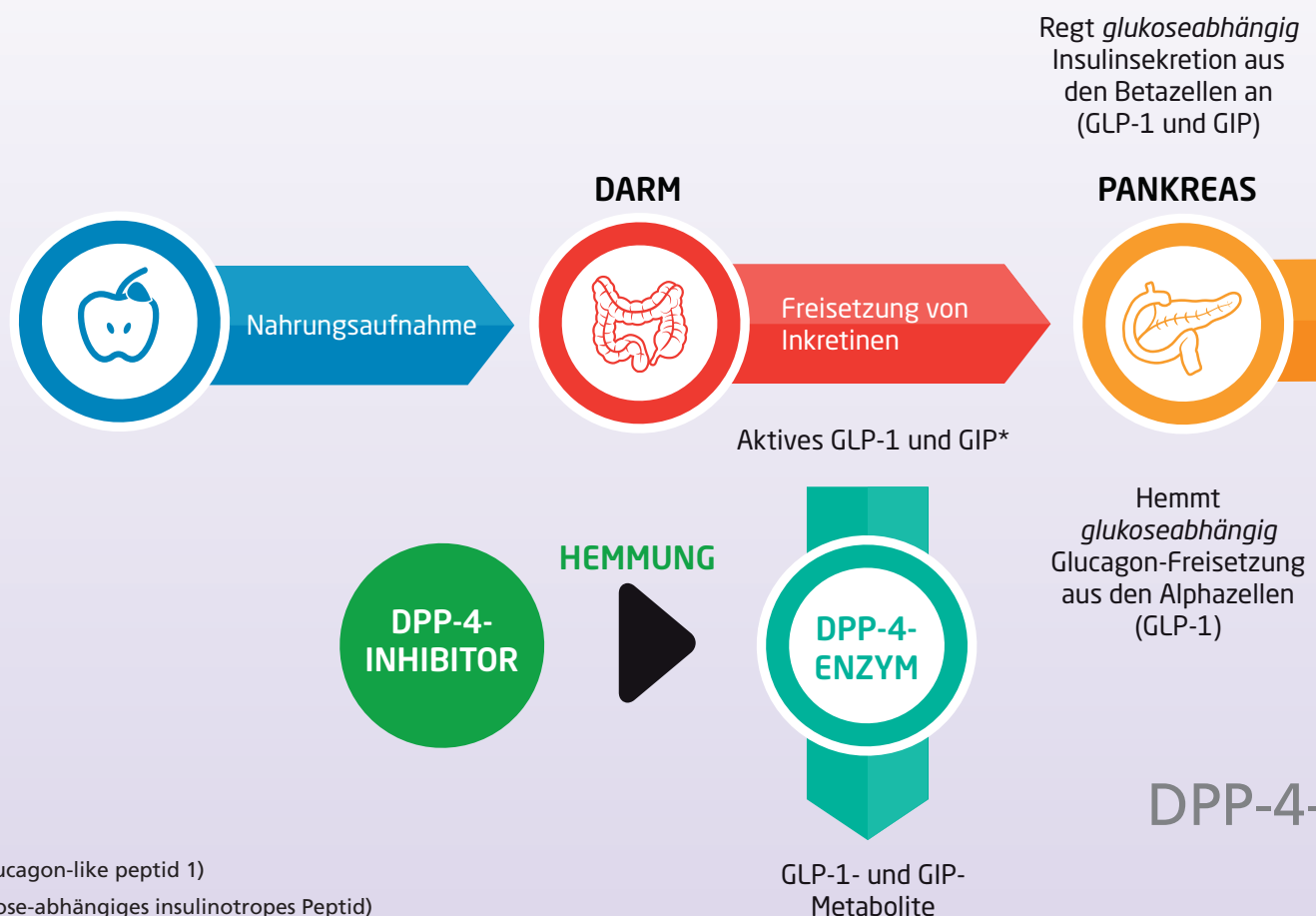
# Die TECOS-Studie – Sitagliptin zur Senkung der Blutglukose?

Aktuelle Daten und Handlungsempfehlungen zu dem in Deutschland meistverordneten DDP-4-Hemmer

DR. MED. GÜNTHER EGIDI

Eine Blutzucker-Senkung reduziert das Risiko mikrovaskulärer Endpunkte, allerdings um den Preis deutlich gesteigerter Hypoglykämieraten bei dem Einsatz von Sulfonylharnstoffen oder Insulin.<sup>1</sup> Als eine nicht zu Hypoglykämien führende Substanzgruppe schienen die Glitazone zunächst eine interessante Alternative zu sein. Zumindest bis eine

immer erdrückendere Studienlage den Eindruck verstärkte, dass insbesondere das in Europa nicht mehr zugelassene Rosiglitazon sogar die Neigung zu Herzinfarkten erhöht, statt sie zu senken.<sup>2</sup> Daraus zogen die amerikanischen und die europäischen Zulassungsbehörden die Konsequenz, vor der Zulassung neuer antihyperglykämischer Substanzen den



\* GLP-1 (Glucagon-like peptid 1)  
GIP (Glukose-abhängiges insulinotropes Peptid)

Nachweis zu fordern, dass die neuen Medikamente nicht das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Bei den Gliptinen (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, kurz DPP-4-Hemmer) lagen bis zum Jahr 2014 nur auf klinische Endpunkte adjustierte Studien zu Alogliptin<sup>3</sup> (in Deutschland nicht zugelassen) und Saxagliptin<sup>4</sup> vor. Alogliptin erwies sich dabei als gleichwertig zu Placebo. In der Saxagliptin-Studie SAVOR-TIMI 53 überraschte nicht nur, dass der DPP-4-Hemmer um 0,4 % häufiger schwere Hypoglykämien verursachte, sondern auch um 0,7 % signifikant häufiger zu stationären Einweisungen wegen Herzinsuffizienz führte. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) formulierte daraufhin ihre S1-Handlungsempfehlungen<sup>5</sup> zu den DPP-4-Hemmern:

- DPP-4-Hemmer (Gliptine) sollen nicht als Monotherapie eingesetzt werden.
- Sie kommen nur infrage, wenn Metformin nicht ausreicht und Insulin von den Patienten abgelehnt oder wegen Hypoglykämiegefahr nicht verwendet werden kann.
- DPP-4-Hemmer sollen nur nach Aufklärung der Patienten über das Risiko von Pankreatitis und/oder Tumoren und die insgesamt sehr unsichere Datenlage verordnet werden.

### Die Endpunkte entscheiden

Zu Sitagliptin als der in Deutschland am häufigsten verordneten Substanz aus der Gruppe der DPP-4-Antagonisten (im Jahr 2014 wurden 98,15 Millionen Tagesdosen verordnet – ein Zuwachs gegenüber dem Vorjahr um 28,3 %<sup>6</sup>) gab es bislang nur kleine Studien zum blutglukose-senkenden Effekt, Sicherheitsstudien und Registerdaten. Um die kardiovaskuläre Sicherheit einer Substanz zu erfassen, muss eine Studie auf diesen Endpunkt „gepowert“ sein. Es genügt nicht, einfach die Blutglukose-Senkung zu messen und „nebenbei“ auch patientenrelevante Endpunkte wie Herzinfarkt, Tod, Schlaganfall oder Pankreatitis etc. zu erfassen. In dieser Situation richtete sich einige Aufmerksamkeit auf die seit langer Zeit angekündigte „Endpunkt-Studie“ TECOS<sup>7</sup>. 14.671 mindestens 50 Jahre alte Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem HbA<sub>1c</sub> zwischen 6,5 % und 8,5 % sowie kardiovaskulären Vorerkrankungen und mindestens einer antihyperglykämischen Substanz erhielten darin entweder

**Die TECOS-Studie zeigt, dass es keine neuen Argumente gibt, Sitagliptin zu verwenden. Die Substanz erscheint weitgehend überflüssig. Zudem liegen weiterhin Sicherheitsbedenken gegenüber Gliptinen vor.**



**DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) beeinflussen den Blutzuckerspiegel indirekt, indem sie sich auf den hormonellen Regelkreis der Insulinausschüttung mittels Inkretinverstärkung auswirken.**

## -Inhibitoren: Effekte auf den Glukosestoffwechsel



Hier finden Sie die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) zur Behandlung eines Typ-2-Diabetes mit DPP-4-Hemmern.



[kvh.link/1504013](http://kvh.link/1504013)

INTERNET

**Im Jahr 2014 wurden 98,15 Millionen Tagesdosen Sitagliptin verordnet – ein Zuwachs gegenüber dem Vorjahr um 28,3 %!**

Placebo oder 100 mg Sitagliptin. Zusätzlich durften andere blutzuckersenkende Substanzen eingesetzt werden.

Getestet wurde zugleich auf Nichtunterlegenheit und auf eine potenzielle Überlegenheit. Dementsprechend wurde sowohl nach „intention to treat“ (alle ursprünglich in eine Behandlungsgruppe hinein randomisierten Patienten wurden auch in dieser Gruppe ausgewertet, auch wenn sie faktisch die Gruppe gewechselt hatten) oder „per protocol“ ausgewertet (in die Auswertung wurden nur die Probanden einbezogen, die tatsächlich Sitagliptin bzw. Placebo erhalten hatten).

Der primäre Sammel-Endpunkt bestand aus kardiovaskulärem Tod, Infarkt, Insult oder Klinikaufnahme wegen Angina Pectoris. Die Studie dauerte drei Jahre. Das zu Studienbeginn durchschnittlich bei 7,3 % liegende HbA<sub>1c</sub> wurde durch Sitagliptin im Vergleich zu Placebo um 0,29 Prozentpunkte gesenkt. Die Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten etwas häufiger ein weiteres blutzuckersenkendes Medikament (21,7 vs. 27,9 %,  $p < 0,001$ ) und auch seltener Insulin (9,7 vs. 13,2 %;  $p < 0,001$ ). Der primäre Endpunkt ereignete sich bei 839 Patienten unter Sitagliptin entsprechend 11,4 % und bei 851 Patienten unter Placebo entsprechend 11,6 % (HR 0,98; 95%-CI 0,88–1,09,  $p < 0,001$ ). Die Häufigkeit von Klinikaufnahmen wegen Herzinsuffizienz unterschied sich nicht (HR 1,00; 95%-CI 0,83–1,20,  $p < 0,98$ ).

Pankreatitiden kamen selten, unter Sitagliptin numerisch etwas häufiger vor (23 vs. 12 Fälle;  $p = 0,7$ ). Ebenso traten mikroangiopathische Ereignisse (Retinopathie und Neuropathie) (2,8 vs. 2,2 %) und Infekte unter Sitagliptin (18,4 vs. 17,7 %) etwas häufiger auf.

## Beurteilung

Mit der TECOS-Studie liegt die dritte große Studie zu DPP-4-Hemmern vor, in der ein Nutzen der untersuchten Substanz nicht belegt werden konnte. Eine HbA<sub>1c</sub>-Senkung um 0,3 Prozentpunkte ist von fraglicher Relevanz. In der TECOS-Studie sollte das HbA<sub>1c</sub> bei Einschluss in die Studie bei 6,5 % bis 8,5 % liegen – im Durchschnitt bei 7,3 %. Bislang gibt es keine Studie, die einen Netto-Nutzen einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung unter diesen Wert belegt. In der UKPDS 33<sup>1</sup> war die Rate schwerer Hypoglykämien höher als die verhinderter Laserkoagulationen am Auge. In UKPDS 34<sup>9</sup> wurden zwar Infarktrate und Sterblichkeit durch den Einsatz von Metformin signifikant gesenkt, aber das HbA<sub>1c</sub> wurde nicht weiter als auf 7,4 % herabgesetzt. In ADVANCE<sup>10</sup> kam es ebenfalls zu mehr schweren Hypoglykämien, als Nephropathien verhindert werden konnten. Außerdem ist der Endpunkt des Neuauftretens einer Mikroalbuminurie von fraglicher Relevanz. Vom desaströsen Ergebnis der ACCORD-Studie<sup>11</sup> einmal ganz zu schweigen. Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer Pankreatitis konnten mit der TECOS-Studie nicht ausgeräumt werden. Randomisierte kontrollierte Studien sind vermutlich ohnehin der Erfassung seltener Ereignisse in Registerdaten unterlegen. Die generellen Sicherheitsbedenken gegenüber Gliptinen bleiben also.

## Fazit

DPP-4-Hemmer senken das HbA<sub>1c</sub> nur geringfügig. Das Risiko einer Pankreatitis ist weiterhin nicht ausgeräumt und bislang ist kein Vorteil hinsichtlich

## NUTZENBEWERTUNG

**Mit TECOS liegt die dritte große Studie zu DPP-4-Hemmern vor, in der kein Nutzen der untersuchten Substanz belegt werden konnte. Die nachgewiesene HbA<sub>1c</sub>-Senkung um 0,3 Prozentpunkte ist von fraglicher Relevanz.**

**0,3  
Prozent**

klinischer Endpunkte belegt. Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte Sitagliptin einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen bescheinigt.<sup>12</sup> Die DEGAM hatte die dieser Entscheidung zugrunde liegende Stellungnahme des IQWiG kritisiert<sup>13</sup>: In den Zulassungsstudien waren inadäquat niedrige HbA<sub>1c</sub>-Ziele angestrebt worden. Dadurch kam es in den Vergleichsgruppen mit Sulfonylharnstoffen zu vermehrten Hypoglykämien, die sich bei weniger ehrgeizigen HbA<sub>1c</sub>-Zielen nicht ereignet hätten. Somit bleibt es bei der Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes bei den etablierten Maßnahmen, die nachweislich die Prognose verbessern (siehe Kasten). ■

✓ Interessenkonflikte: keine

#### Literatur:

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.
3. White WB, Cannon CB, Heller SR, et al. for the EXAMINE investigators. Alogliptine after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2013; 369: 1327–35.
4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. for the SAVOR TIMI 53 steering committee and investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 2013; 360: 1317–26.
5. [www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S1-Handlungsempfehlung/S1-HE\\_Gliptine\\_Langfassung.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S1-Handlungsempfehlung/S1-HE_Gliptine_Langfassung.pdf).
6. Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungsreport 2015*, Springer Verlag Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-47186-9\_10.
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. for the TECOS study group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *NEJM* 2015; 373: 232–42.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
9. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2560–72.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *NEJM* 2008; 358: 2545–59.
11. [www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf).
12. [www.degam.de/files/Inhalte/Degam-Inhalte/UEber\\_uns/Positionspapiere/Positionspapier\\_DEGAM\\_IQWiG-Nutzenbewertung\\_-\\_Sitagliptin\\_-\\_2013-04-01-D-054\\_Layout.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Degam-Inhalte/UEber_uns/Positionspapiere/Positionspapier_DEGAM_IQWiG-Nutzenbewertung_-_Sitagliptin_-_2013-04-01-D-054_Layout.pdf).



## BESSERE PROGNOSE

- Einsatz von Metformin, um die kardiale Morbidität und Mortalität zu reduzieren.
- Verwendung von Sulfonylharnstoffen oder Insulin, um die Häufigkeit mikroangiopathischer Endpunkte zu senken – Voraussetzung: das HbA<sub>1c</sub> ist entsprechend hoch, d. h. in der Regel über 9,0 % (dadurch ist das Risiko von Hypoglykämien entsprechend niedrig).
- Blutdrucksenkung unter 140/90 mmHg als wesentlich effektivere Intervention als die Senkung der Blutglukose.
- Einsatz von Simvastatin und/oder ASS, wenn das kalkulierte kardiovaskuläre Risiko eine entsprechende Höhe erreicht hat.

## KOMPLIKATIONEN

# Nachtrag zur Metformin-Dosierung

DR. MED. JOACHIM SEFFRIN



Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit kann kostenlos heruntergeladen bzw. als Newsletter auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abonniert werden.

## PRAXISTIPP

Wie in KVH aktuell 3/15<sup>3</sup> berichtet, kann Metformin in reduzierter Dosis auch bei eingeschränkter Nierenfunktion bis zu 45–59 ml/min Kreatinin-Clearance verwendet werden. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat in einem Bulletin zur Arzneimittelsicherheit seine Grundlagen und Überlegungen für die neuen Empfehlungen veröffentlicht.<sup>1</sup> Wichtig erscheint Folgendes: „Bei der Analyse von Laktatazidosefällen zeigte sich, dass eine moderat eingeschränkte Nierenfunktion zu Beginn der Therapie zwar ein Risikofaktor für eine Laktatazidose ist, in der Regel aber eine mäßig vermehrte Laktatproduktion noch kompensiert werden kann. Ein akutes Ereignis, wie beispielsweise eine Gastroenteritis, die durch Erbrechen und Durchfall und einen daraus resultierenden Flüssigkeitsverlust eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion verursacht, kann zur Stoffwechsellentgleisung führen, sodass eine Laktatazidose auftreten kann. Bei einer Analyse von 66 Metformin-assoziierten Laktatazidosefällen ging in 77 % der Fälle der Laktatazidose eine Gastroenteritis voraus. Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer Laktatazidose betrug in der Studie von Eppenga etwa 71 Jahre.“<sup>2</sup>

Dies ist bedeutsam für unsere tägliche Arbeit, da Gastroenteritis, Diarrhoe und Flüssigkeitsverluste anderer Genese sehr häufig auftreten. Das betrifft auch auf Metformin eingestellte Diabetiker. Man sollte daher nicht nur bei interkurrenten Gegebenheiten (Fieber, Exsikkose, Kontrastmittelgabe, Operationen, Beginn einer Diuretika-, Antihypertensiva- und NSAR-Therapie), sondern auch bei Gastroenteritis mit Metformin pausieren, falls dies möglich ist.

## Es wird erneut zur Vorsicht gemahnt

Bis zur Änderung der Vorgaben galt, dass die Anwendung bis zu einer Kreatinin-Clearance von mindestens 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zulässig war, bis es auf die aktuellen Werte gesenkt worden ist. Wobei dann die Gesamtdosis auf 1.000 mg pro Tag begrenzt werden muss. Nun berichtet der Arzneimittelbrief in seiner Septemбераusgabe 2015 darüber, dass in Taiwan selbst die alten Einschränkungen bei Niereninsuffizienz bis vor Kurzem nicht umgesetzt worden waren.<sup>4</sup> So konnte dort eine Kohortenstudie bei schwer niereninsuffizienten Patienten unter Behandlung mit Metformin durchgeführt werden (Kreatinin über 530 µmol/l bzw. etwa 6 mg/dl, also präterminale Niereninsuffizienz). Nach einer Beobachtungszeit von 2,1 Jahren im Median fand sich eine Gesamtleblichkeit von 53 % in der Gruppe der mit Metformin behandelten und von 40 % in der nicht mit Metformin behandelten Kohorte (adjustierte Hazard Ratio = HR: 1,35; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,2–1,51; p < 0,0001). Bei höheren Dosen von Metformin war die Letalität erhöht. Das Risiko für eine Laktatazidose war unter Metformin ebenfalls gesteigert, aber interessanterweise dosisunabhängig. Die Autoren erkennen hier Signale, dass bei Einschränkung der Nierenfunktion und Behandlung mit Metformin das Risiko für tödliche Komplikationen erhöht ist, und dies nicht nur für eine Laktatazidose. Sie machen erneut darauf aufmerksam, dass dies bei eingeschränkter Nierenfunktion, wie wir sie bei einem Großteil der älteren Patienten kennen, lebensgefährlich werden kann. ■

✓ Interessenkonflikte: keine

## Literatur:

1. kvh.link/1504002 (PEI-Bulletins)
2. kvh.link/1504003 (Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 2/2015)
3. kvh.link/1504004 (KVHessen-Archiv)
4. Der Arzneimittelbrief AMB 2015, 49, 70 (Registrierung erforderlich)



## FAZIT

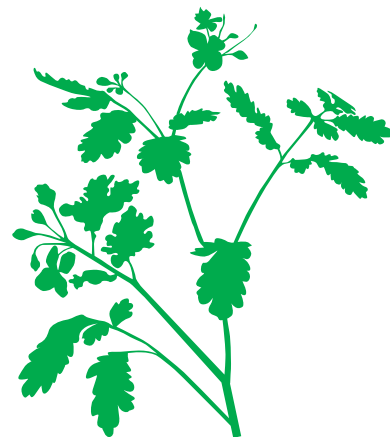
Wir schließen uns dieser Haltung und Empfehlung an und raten, bei eingeschränkter Nierenfunktion zurückhaltend und aufmerksam zu bleiben. Wenn bei Niereninsuffizienz Metformin dennoch der Wirkstoff erster Wahl bleibt – was bei der aktuellen Auswahl an Wirkstoffen sehr oft so sein dürfte – sollte die Nierenfunktion alle

3–6 Monate kontrolliert werden. Dabei ist es sinnvoll, den Patienten darauf aufmerksam zu machen, dass in Situationen, in denen ein Flüssigkeitsverlust auftreten kann, Fieber vorliegt oder Medikationsänderungen vorgenommen werden, der Arzt zur weiteren Dosierung von Metformin aktiv angesprochen werden sollte.



## PHYTOTHERAPIE

## Leberschäden durch pflanzliche Medikamente



Leberschäden durch pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel können erheblich sein und neben maximalen Therapiemaßnahmen wie einer Lebertransplantation auch tödliche Verläufe zur Folge haben. Am bekanntesten dürften Leberschäden durch Pyrrolizidinalkaloid-haltige Präparate sein. Seit einigen Jahren dürfen derartige Präparate nur zur äußerlichen Anwendung eingesetzt werden. Auch Schöllkraut scheint eine Lebertoxizität zu besitzen, die zu einem Vertriebsstopp

für Präparate mit mehr als 2,5 mg Chelidonin (Leitalkaloid für Schöllkrautalkaloide) führte. Eine Reihe anderer Pflanzenextrakte wird noch verdächtigt, sodass empfohlen werden kann, Präparate mit unklarer Zusammensetzung zum Beispiel aus dem Internet auf keinen Fall zu bestellen. ■

✓ DR. MED. GÜNTER HOPF  
Interessenkonflikte: keine

**Quelle:**  
Dtsch. Med. Wochenschr.  
2015; 140: 908–11



## OTOLOGIKA – WAS IST VERORDNUNGSFÄHIG?

Durch die Arzneimittel-Richtlinien sind Otologika in der Verordnungsfähigkeit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) massiv eingeschränkt worden. Weiterhin verordnungsfähig sind:

- Monopräparate Antibiotika
- Monopräparate Kortikosteroide
- Antibiotika und Kortikosteroide in fixer Kombination untereinander zur lokalen Anwendung bei Entzündungen des äußeren Gehörgangs

**Alle anderen Otologika sind nicht verordnungsfähig!**

Die Regelung trifft auch auf homöopathische oder anthroposophische Arzneimittel zu, die als Otologika eingesetzt werden. Somit besteht keine Verordnungsmöglichkeit von homöopathischen oder anthroposophischen Otologika, sowohl in der topischen als auch in der oralen Anwendung – für Erwachsene oder Kinder.

Beispiele für diese Einzelregressverfahren sind:

- Otobacid® (Dexamethason/Cinchocain)
- Otalgan® (Phenazon/Procain)
- Otovowen® (Homöopathikum)

**Daher diese bitte nicht mehr zulasten der GKV verordnen!**

Folgende Präparate sind als Medizinprodukte auf dem Markt zugelassen und können, da keine Listung in der Anlage V der Arzneimittel-Richtlinien (AMR) erfolgt ist, ebenfalls nicht zulasten der GKV verordnet werden. Der Verordnungsabschluss besteht auch für den Sprechstundenbedarfsbezug:

- Cerumenex®
- GeloBacin®
- Otitex®
- Otodolor mit Lidocain®
- Otovent®
- Otowaxol®/Otowaxol sine®

✓ KLAUS HOLLMANN  
Interessenkonflikte: keine

**Quellen:**  
Anlagen III und V der Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen.

## NIERENFUNKTIONSTÖRUNGEN

## Thiazid-Therapie bei Senioren

Nach einer amerikanischen Studie entwickelt jeder achte Patient, bei dem zur Hypertoniebehandlung ein Thiazid-Diuretikum eingesetzt wurde, eine Elektrolyt- oder Nierenfunktionsstörung. Im Einzelnen: Abfall von Serum-Natrium unter 135 mmol/l, Serum-Kalium unter 3,5 mmol/l, Rückgang der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 25 Pro-

zent. Die Autoren raten dringend zu einer Laborkontrolle der Elektrolyte und der Nierenfunktion in den ersten 90 Tagen einer Therapie mit Thiaziden. Sinnvoll wäre auch eine niedrig dosierte Einstiegs-therapie. ■

**Quelle:**

www.aerzteblatt.de/  
nachrichten/59074

DR. MED. GÜNTER HOPF

✓ Interessenkonflikte: keine



## VERORDNUNG VON MINERALSTOFFEN

Mineralstoffe werden in den unterschiedlichsten Produkten und über die unterschiedlichsten Vertriebswege für die Patienten angeboten. Meist geschieht dies als Nahrungsergänzungsmittel in Drogerie- bzw. Lebensmittelmärkten oder als nicht apothekenpflichtige oder apothekenpflichtige Arzneimittel in den Apotheken. Grundsätzlich gibt es aber keine Verordnungsmöglichkeit von Nahrungsergänzungsmitteln und nicht apothekenpflichtigen Arzneimitteln in den GKV. Auf apothekenpflichtige Arzneimittel hat der Patient nur bis zum 12. Geburtstag (bei Behinderung bis zum 18. Geburtstag) einen Leistungsanspruch. Eine Verordnungsfähigkeit für apothekenpflichtige Arzneimittel besteht allerdings auch dann für Patienten der GKV, wenn eine Ausnahmeregelung vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in Anlage I der Arzneimittel-Richtlinien (AMR) dazu formuliert wurde:

**Natrium**

Manchmal erhalten Patienten bei einem ausgeprägten Befund einer Hyponatriämie die Empfehlung, Natriumchlorid-Präparate für einen bestimmten Zeitraum einzunehmen. Bitte beachten Sie, dass es keine Verordnungsmöglichkeit für Natriumchlorid-haltige Arzneimittel gibt.

**Kalium**

Kaliumverbindungen können als Monopräparate zur Behandlung der Hypokaliämie zulasten der GKV verordnet werden. Sie dokumentieren dies in Ihren Unterlagen. Eine Diagnose wird auf dem Arzneverordnungsblatt nicht genannt.

**Magnesium**

Für die Verordnung von Magnesium zulasten der GKV nennt die Anlage I der AMR folgende Ausnahmen:

- Magnesiumverbindungen, oral, nur bei angeborenen Magnesiumverlustkrankungen
- Magnesiumverbindungen, parenteral, nur zur Behandlung bei nachgewiesenem Magnesiummangel und bei erhöhtem Eklampsierisiko

**Kalzium**

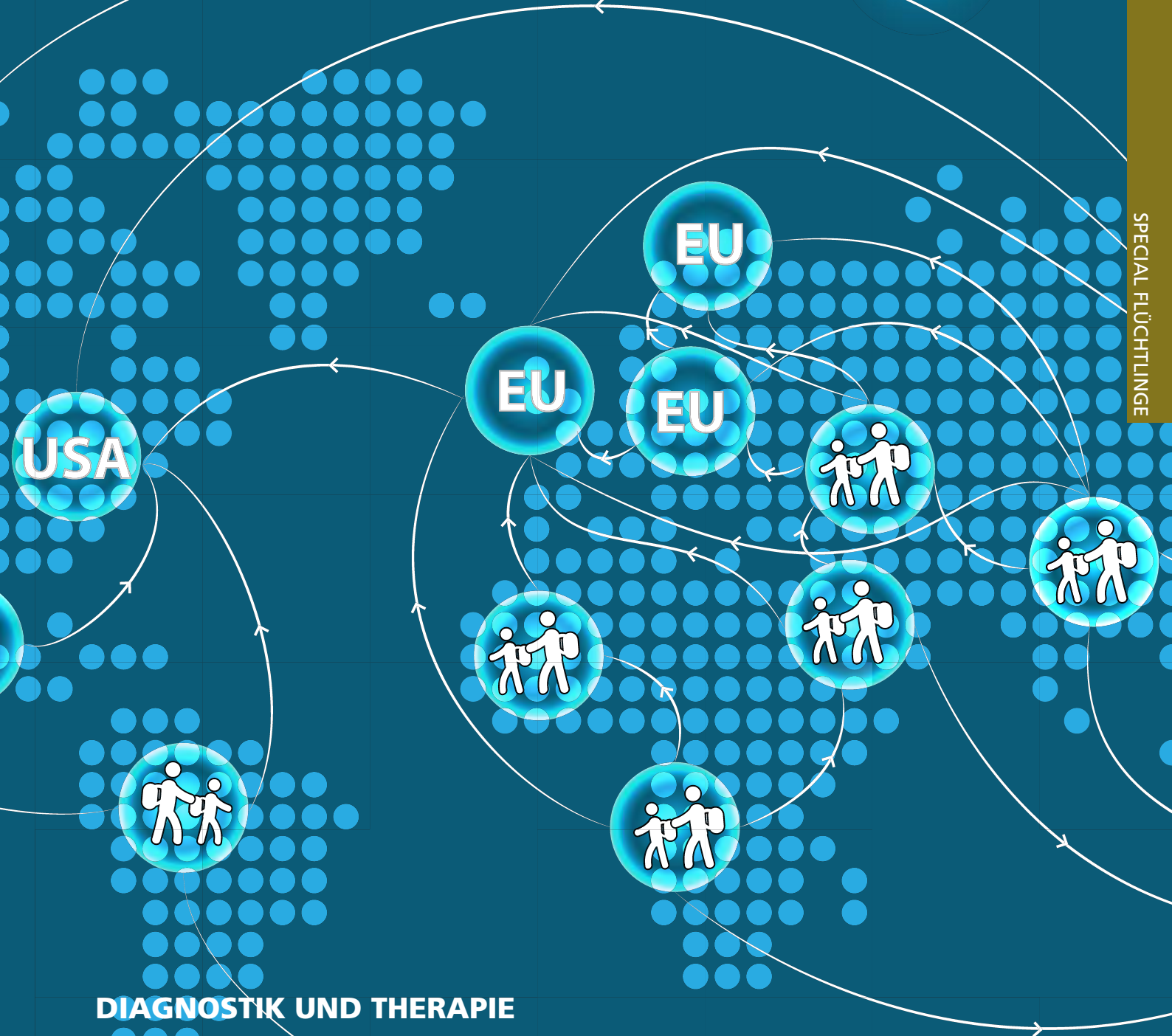
Die Anlage I der AMR führt aus: Kalziumverbindungen (mind. 300 mg Kalzium-Ion/Dosiereinheit) und Vitamin D (freie oder fixe Kombination) sowie Vitamin D als Monopräparat bei ausreichender Kalziumzufuhr über die Nahrung

- nur zur Behandlung der manifesten Osteoporose
  - nur zeitgleich zur Steroidtherapie bei Erkrankungen, die voraussichtlich einer mindestens sechsmonatigen Steroidtherapie in einer Dosis von wenigstens 7,5 mg Prednisolonäquivalent bedürfen
  - bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit
- Kalziumverbindungen als Monopräparate nur
- bei Pseudohypo- und Hypoparathyreodismus
  - bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit

Bitte beachten Sie auch, dass Kombinationsarzneimittel mit mehreren Mineralstoffen nicht verordnet werden können. Als Beispiel kann genannt werden: Tromcardin duo® (Wirkstoff Magnesium/Kalium), das mittlerweile als Nahrungsergänzungsmittel angeboten wird.

KLAUS HOLLMANN

✓ Interessenkonflikte: keine



DIAGNOSTIK UND THERAPIE

# Häufige Infektionen Asylsuchender

Die große Flüchtlingswelle stellt Ärzte, Städte und Gemeinden vor besondere Herausforderungen. Gerade das breite Spektrum ansteckender Krankheiten von Scabies bis zur Lungentuberkulose muss rasch erkannt und gezielt behandelt werden.

DR. UDO GÖTSCH, DR. ANTONI WALCZOK, DR. BORIS BÖDDINGHAUS, DR. NIELS KLEINKAUF, PROF. DR. URSEL HEUDORF, PROF. DR. DR. RENÉ GOTTSCHALK, GESUNDHEITSAMT DER STADT FRANKFURT AM MAIN

Vor dem Hintergrund der häufig engen Wohnverhältnisse und der Gefahr einer raschen Ausbreitung von Infektionen sind Maßnahmen des Infektionsschutzes so zügig wie möglich durchzuführen. Etwaige Impflücken sind, insbesondere in Bezug auf Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Polio, Diphtherie, Tetanus und Pertussis, umgehend zu schließen. Die Politik ist dringend gefordert, praktikable Regeln für eine ambulante medizinische Versorgung von Asylbewerbern und Asylanten zu schaffen, die den Ärzten eine unkomplizierte, unbürokratische und effektive Arbeit ermöglicht.

### Wer wird behandelt?

Grundsätzlich sind zwei Gruppen von Asylsuchenden zu unterscheiden:

1. unbegleitete Minderjährige (UMA) und
2. erwachsene Asylbewerber und deren Familienangehörige.

Die meisten in Hessen eintreffenden UMA werden in Frankfurt am Main aufgenommen, derzeit bis zu 90 pro Woche. Von der Polizei meistens am Bahnhof aufgegriffen, werden sie in der Clearingstelle des Sozialamtes vorgestellt. Nach einer Alterseinschätzung werden die unter 18-Jährigen registriert und einer Notunterkunft zugeordnet. Diese Asylsuchenden haben nach der Registrierung direkt eingeschränkte Ansprüche nach § 4 und § 6 Asylbewerberleistungsgesetz (siehe Kasten).

Erwachsene Asylbewerber und deren Familien

werden im Auftrag des Regierungspräsidiums Gießen registriert, untersucht und, sofern sie älter als 15 Jahre sind, zum Ausschluss einer offenen Lungentuberkulose geröntgt. Danach werden sie auf hessische Gemeinden verteilt. Aufgrund der begrenzten Aufnahmekapazitäten in der hessischen Erstaufnahmeeinrichtung (HEAE) sind Außenstellen, Zeltstädte und Notunterkünfte in zahlreichen anderen Städten Hessens eröffnet worden. Da sich der Zeitraum zwischen dem Eintreffen in Notunterkünften und der Registrierung über die hessische Erstaufnahmeeinrichtung über mehrere Wochen erstrecken kann, sind diese Flüchtlinge deutlich schwieriger einer medizinischen Grundversorgung zuführbar.

### Um welche Krankheiten geht es?

Für alle an der Versorgung von Asylbewerbern beteiligten Ärzte ist es wichtig, einen Überblick über die Häufigkeit von Krankheitsbildern zu gewinnen. Das Robert Koch-Institut gibt in der Ausgabe 38 des Epidemiologischen Bulletins<sup>1</sup> vom 7.9.2015 einen Überblick über akut behandlungsbedürftige, ungewöhnliche Infektionskrankheiten, die bei Asylsuchenden auftreten können. Die Krankheiten werden mit Übertragungswegen, Symptomen, Meldepflichten und Verbreitung in den Herkunftsländern von Asylbewerbern beschrieben. Wir berichten im Folgenden über die bei Asylsuchenden wichtigen Infektionskrankheiten, die wir nach Häufigkeit und Schwere gewichtet haben. Alle diese Erkrankungen sind nach § 6 und § 7 Infektionsschutzgesetz an das Gesundheitsamt meldepflichtig!



## RECHTLICHER RAHMEN

Asylsuchende haben gegenüber gesetzlich Krankenversicherten eingeschränkte Ansprüche, die in § 4 Asylbewerberleistungsgesetz (AsylbLG) aufgeführt werden:

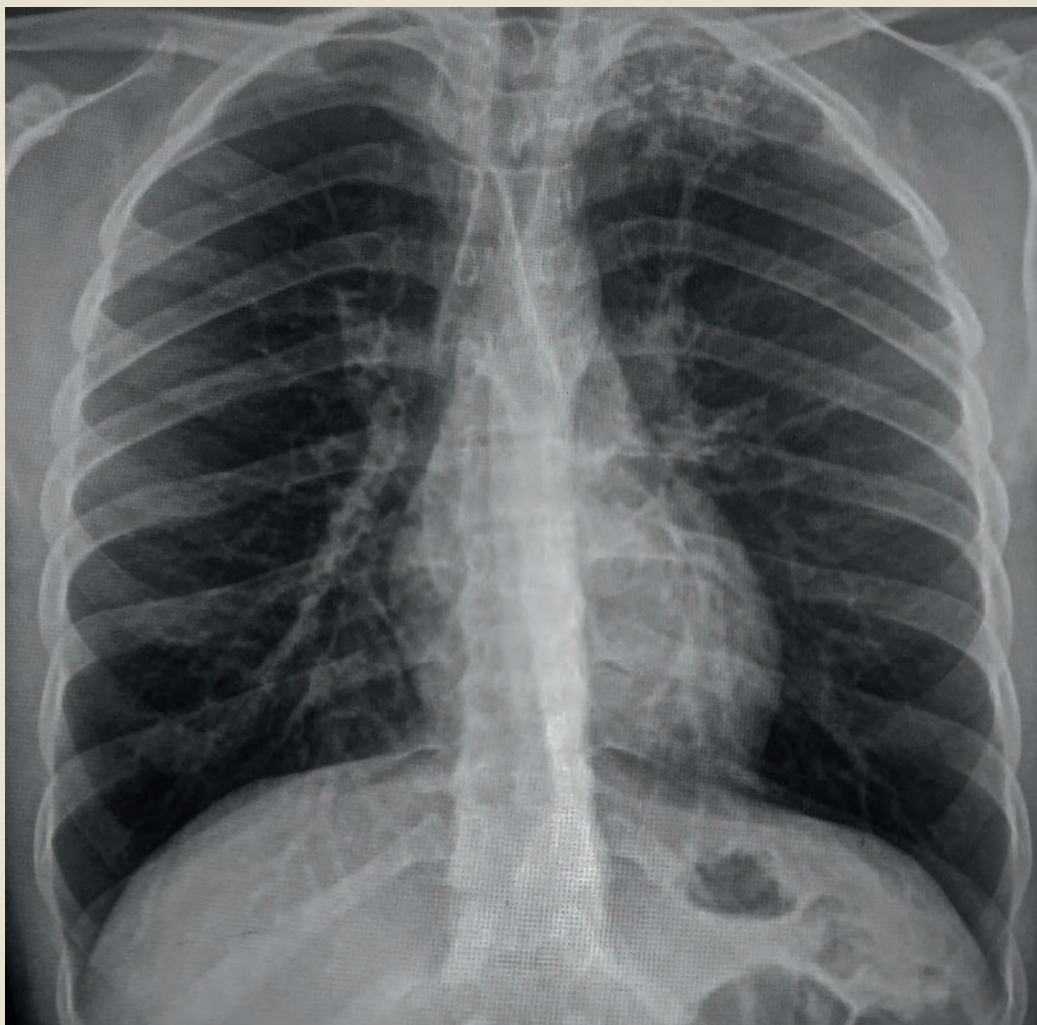
- Ärztliche und zahnärztliche Behandlung akuter Erkrankungen und Schmerzzustände einschließlich der Versorgung mit Arznei- und Verbandsmitteln sowie Gewährung sonstiger zur Genesung, zur Besserung oder zur Linderung von Krankheiten oder Krankheitsfolgen erforderlichen Leistungen
- Gewährung von ärztlicher und pflegerischer Hilfe und Betreuung, von Hebammenhilfe sowie von Arznei- und Verbandsmitteln für Schwangere und Wöchnerinnen

- Verabreichung amtlich empfohlener Schutzimpfungen
- Eine Versorgung mit Zahnersatz erfolgt nur, soweit dies im Einzelfall aus medizinischen Gründen unaufschiebbar ist.

Des Weiteren können gemäß § 6 AsylbLG auch sonstige Leistungen gewährt werden, wenn sie im Einzelfall zur Sicherung des Lebensunterhalts oder der Gesundheit unerlässlich oder zur Deckung besonderer Bedürfnisse von Kindern geboten sind.

[kvh.link/1504005](https://www.kvh.link/1504005)





Lungentuberkulose:  
Infiltrat im linken  
Lungenoberlappen

## Tuberkulose

Die Symptomatik einer übertragbaren Lungentuberkulose ist zunächst wenig charakteristisch und kann anfänglich nur leichtes Husteln, Gewichtsverlust und immer wieder subfebrile Temperaturen umfassen. Im Verlauf kommen Nachtschweiß, allgemeine Abgeschlagenheit mit deutlicher Gewichtsabnahme (Schwindsucht) und Hämoptysen (Bluthusten) hinzu. Die Inkubationszeiten können Wochen bis Jahre betragen, sodass diese Erkrankung auch nach einem längeren Aufenthalt in Deutschland evident werden kann. Die Diagnostik der Tuberkulose hat sich heute entscheidend geändert. Sie gelingt über immunologische Testverfahren (Interferon-Gamma-Tests) und bei Patienten, die älter als 15 Jahre sind, durch Röntgenaufnahmen der Lunge. Auch der Tuberkulin-Hauttest ist noch in Anwendung. Seine Aussagefähigkeit ist aber bereits bei einer früher erfolgten BCG-Impfung massiv eingeschränkt. Die Wahrscheinlichkeit für eine aktive Tuberkulose bei Flüchtlingen hängt vom Herkunftsland und von den Umständen der Flucht ab. So weist Somalia eine Prävalenz von etwa 548 Neuerkrankungen/100.000

Einwohner auf. Zum Vergleich: In Syrien lag sie vor Beginn des Bürgerkriegs bei 24/100.000. Weitere Länder mit hohen Tuberkuloseprävalenzen sind Afghanistan (340/100.000 Einwohner), Äthiopien (211/100.000 Einwohner; 170–257) und Eritrea (153/100.000 Einwohner; 78–252). Besonders unbegleitete minderjährige Asylsuchende aus Ostafrika werden oft über Monate in libyschen Gefängnissen auf engstem Raum zusammen mit weiteren Insassen festgehalten, unter Bedingungen also, die die Ausbreitung der Tuberkulose begünstigen. Insofern verwundert es nicht, wenn im letzten Jahr 8 der 11 unbegleiteten minderjährigen Asylsuchenden mit Tuberkulose in Frankfurt am Main aus Somalia stammten. Zwei kamen aus Eritrea und einer war aus Afghanistan geflüchtet. Die folgende Tabelle stellt die Prävalenz der Tuberkulose unter UMA den Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gegenüber. Die Prävalenzen sind bei kleinen Zahlen im Nenner mit Vorsicht zu interpretieren. Interessant und im Einklang mit den Ergebnissen einer Untersuchung im Trierer Raum<sup>2</sup> ist, dass die beobachteten

Prävalenzen deutlich höher sind als die entsprechenden Zahlen der Herkunftsländer. Dies mag insbesondere durch die Fluchtbedingungen zu erklären sein. Darüber hinaus fällt auf, dass vor allem aus

Somalia stammende UMA ein hohes TB-Erkrankungsrisiko haben. Damit werden auch Ergebnisse aus einer britischen Studie von Kruijshaar et al.<sup>3</sup> bestätigt.

Heimatland	Anzahl der Flüchtlinge 2010–Juli 2015	Anzahl meldepflichtiger TB-Fälle	Prävalenz bei Aufnahme*	Prävalenz im Heimatland nach WHO 2013**	Unsicherheitsintervall
Somalia	425	15	2737	548	(280–904)
Eritrea	361	2	554	153	(78–252)
Äthiopien	163	4	2453	211	(170–257)
Afghanistan	860	4	465	340	(178–554)

\*pro 100.000 Untersuchten / \*\*pro 100.000 Bewohner

Eigenen Daten zufolge werden Tuberkuloseerkrankungen als Folge einer Infektion im Heimatland oft erst Jahre nach der Migration manifest. Insofern liegt der Gedanke nahe, gerade bei den unbegleiteten minderjährigen Flüchtlingen ein Screening auf eine latente Tuberkuloseinfektion durchzuführen. Eine solche Untersuchung setzt allerdings die Bereitschaft voraus, in der Folge auch eine Chemoprävention, zum Beispiel mit Isoniazid über 9 Monate oder mit einer Kombination von Isoniazid und Rifampizin über 3 Monate, durchzuführen. Da in Frankfurt am Main während einer Testphase weniger als die Hälfte der UMA

mit latenter TB-Infektion die Chemoprävention zu Ende geführt haben, wurde die Testung von UMA über 15 Jahre auf eine latente TB-Infektion aufgegeben. Bei den vom Regierungspräsidium Gießen bei erwachsenen Asylbewerbern in Frankfurter Notunterkünften veranlassten Röntgenaufnahmen ist keine Tuberkulose entdeckt worden.

Für die Umgebungsuntersuchung im Falle des Nachweises einer aktiven Erkrankung gelten die Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose, die allerdings bei großer Fluktuation in den Erstaufnahmeeinrichtungen nicht immer leicht durchzuführen sind.



Scabies am Unterarm eines minderjährigen Asylsuchenden

### Scabies

Die Krätze gehört zu den häufigsten Erkrankungen, die unter Flüchtlingen diagnostiziert werden. Etwa 20 % der UMA in Frankfurt am Main sind an Scabies erkrankt. Bei Einzelfällen ist eine klassische Behandlung mit einem permethrinhaltigen Mittel möglich. Sind zahlreiche Personen betroffen, ist der Einsatz von Ivermectin unabdingbar. Dieses Makrolid, das weltweit erfolgreich zur Behandlung der Onchozerkose (durch Fadenwürmer verursachte sogenannte Flussblindheit) eingesetzt wurde, zeigt auch gegen Scabiesbefall eine sehr gute Wirksamkeit. Allerdings ist es zu dessen Behandlung in Deutschland nicht zugelassen. Nachdem bei einem Scabiesausbruch in einem Hamburger Zeltort für Asylbewerber Ivermectin eingesetzt wurde, hat das Bundesministerium für Gesundheit am 1. September 2015 aber in einer Erklärung festgestellt, dass es sich bei Scabies in einer solchen Situation um eine bedrohliche übertragbare Krankheit handele. Um deren Ausbreitung zu verhindern, sei eine sofortige und über

das übliche Maß hinausgehende Bereitstellung spezifischer Arzneimittel erforderlich. Insofern ist Ivermectin zwar weiterhin nicht zur Behandlung der Scabies zugelassen, darf aber mit Rücken- deckung des Bundesministeriums für Gesundheit

(BMG) bei Scabiesausbrüchen in Asylbewerber- richtungen eingesetzt werden. Denn es verspricht, wie die Anwendung in Altenpflegeheimen<sup>4</sup> nahe- legt, einen deutlich größeren Erfolg als die topisch angewendeten Substanzen.

### Giardia

Ein bei Flüchtlingen sehr oft auftretender Darm- parasit ist *Giardia intestinalis* (synonym *G. lam- blia*, *G. duodenalis*). Unter den in Frankfurt am Main bei UMA erhobenen pathologischen Stuhl- befunden stellt der *Giardia*-Nachweis bei 54/445 = 12 % sogar den häufigsten pathologischen Befund dar. Um eine 10er-Potenz seltener wird bei 5/445 = 1 % *Entamoeba histolytica* nachge- wiesen. Die von *Giardia* betroffenen Patienten lei- den neben Übelkeit, Flatulenz und Erbrechen ins- besondere unter intermittierenden dünnbreiigen

Diarrhöen. Bei Kindern und immunkompromit- tierten Patienten kann es zu ausgeprägter Unter- ernährung durch die Malabsorption kommen. Die Inkubationszeit beträgt 3–21 Tage. Eine Therapie sollte der Weltgesundheitsorganisation zufolge auch bei asymptomatischen Trägern erfolgen. Unter dem Gesichtspunkt der Unterbringung in einer Gemeinschaftsunterkunft erscheint diese großzügige Indikation gerechtfertigt. Die Stan- dardbehandlung wird mit Metronidazol, alterna- tiv mit Tinidazol durchgeführt.

### Varizellen

Die Symptome der Windpocken treten meist in der Abfolge Fieber, Enanthem und nachfolgend Exanthem auf – das typische papulo-vesikuläre Exanthem lenkt schnell die Verdachtsdiagnose auf die Windpocken. Die Inkubationszeit beträgt zu- meist 10 Tage, kann aber in seltenen Fällen bis zu 3 Wochen dauern. In Deutschland wird die Impf- ung gegen Varizellen seit 2004 empfohlen. Bei den meisten Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland besteht eine Immunität gegen Vari- zellen. Das ist bei Migranten aus Ostafrika nicht der Fall. Dem Gesundheitsamt Frankfurt am Main wurde im Herbst 2013 ein Varizellenfall in einer Unterkunft für unbegleitete minderjährige Asylbe- werber gemeldet. Da der Erkrankungsbeginn zum Meldezeitpunkt schon 10 Tage zurücklag, wurde auf die Impfung der aus Eritrea und Somalia stam- menden Kontaktpersonen verzichtet. Im Abstand von zwei bis drei Wochen kam es zu drei weiteren Zyklen von Folgeerkrankungen. Insofern sollte jeder Fall von Varizellen in Unterkünften für Asyl- suchende Anlass für eine unverzügliche und groß- zügige Impfung im Umfeld sein.



Varizellen: typi- sches papulo-vesi- kuläres Exanthem

## Masern

In Flüchtlingsunterkünften sind die Masern wegen ihrer extrem leichten Übertragbarkeit zwischen den Menschen eine der gefürchtetsten Infektionskrankheiten. Die Patienten zeigen nach einer Inkubationszeit von 10–12 Tagen typischerweise eine Lichtscheu, die durch eine ausgeprägte Konjunktivitis verursacht wird. Hinzu kommen ein Katarrh und die für Masern typischen pathognomonischen koplikschen Flecken. Das sehr typische makulopapulöse Masernexanthem (bräunlich-rosafarbene, konfluierende Hautflecken) entsteht am 3. bis 7. Tag nach dem Auftreten der

Masern: Koplik-Flecken (rote Flecken mit weißem Zentrum) an der Mundschleimhaut



oben beschriebenen Symptome. Zur Diagnostik sind Rachenspülwasser, Urin und Blut geeignet. Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar – die rechtzeitige Meldung an die Gesundheitsbehörden ist unabdingbar, um ein weiteres Ausbreiten der Erkrankung durch Riegelungsimpfungen und Isolierungsmaßnahmen zu verhindern. Ausgangspunkt des allmählich abklingenden Masernausbruchs in Berlin war eine Flüchtlingsunterkunft für Asylsuchende. Sein Ausmaß zeigt auch, dass in Deutschland keine ausreichende Herdenimmunität besteht. Auch in Frankfurt am Main kam es zu einem kleineren Masernausbruch innerhalb zweier osteuropäischer Familien, der nur durch sofortige Isolierungs- und Quarantänemaßnahmen eingegrenzt werden konnte. Da die Flüchtlinge überwiegend aus Ländern stammen, in denen die medizinische Versorgung zusammengebrochen ist, muss von insgesamt niedrigen Impfraten in Bezug auf Masern ausgegangen werden. Die möglichst zügige Impfung entsprechend den Empfehlungen des RKI<sup>5</sup> vom 6.10.2015 ist daher einer der wichtigsten Gesichtspunkte der medizinischen Versorgung von Asylsuchenden.

Das Gesundheitsamt Frankfurt am Main hat am 9. Oktober begonnen, Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln, Varizellen sowie gegen Tetanus, Diphtherie und Polio durchzuführen. Der tetravalente Impfstoff, der auch eine Komponente gegen Pertussis enthält, ist derzeit nicht verfügbar.

## Keuchhusten

Die durch *Bordetella pertussis* und *parapertussis* hervorgerufene Erkrankung zeichnet sich durch einen anfallartigen Husten aus, der insbesondere bei Kindern zu einem inspiratorischen Stridor bis hin zur Apnoe führen kann. Nach einer Inkubationszeit von etwa 10 Tagen (6–28 Tage) kommt es zum 1. Stadium (Stadium catarrhale), das für circa eine Woche relativ uncharakteristische Symptome im Bereich des Respirationstraktes aufweist. In den nachfolgenden Wochen schließt sich der beschriebene anfallartige Husten im 2. Stadium (Stadium convulsivum) an. In diesem Stadium wird der Husten auch nachts deutlich stärker. Den ersten Hustenstößen folgen typischerweise weitere, die zum Erbrechen führen können. Die Anzahl dieser Attacken schwankt zwischen weniger als 10 bei leichten Keuchhustenfällen und bis zu 50 Hustenanfällen pro Tag bei schweren Fällen.

Nach ca. 3–6 Wochen folgt das 3. Stadium (Stadium decrementi). Die Hustenanfälle werden langsam weniger, können aber noch über Monate weiter bestehen. Bei erwachsenen Patienten kann die Symptomatik deutlich anders verlaufen und es kann somit sehr schwierig werden, an Keuchhusten als Erkrankung zu denken. Als Untersuchungsmaterial ist ein Abstrich aus dem Nasopharyngealbereich geeignet. Der Nachweis ist aber schwierig und nicht in jedem Fall Erfolg versprechend. Das Blutbild zeigt insbesondere eine Zunahme der Lymphozyten. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektionen; die Krankheit ist leicht von erkrankten Patienten auf nicht immunen Kontaktpersonen übertragbar. Therapeutisch indiziert sind Makrolide und Gyrasehemmer (nicht bei Kindern). Penicilline wie Ampicillin und Amoxicillin sind dagegen ungeeignet.



## Multiresistente Erreger

Aufgrund der schwierigen Bedingungen während der Flucht und der oft unzureichenden medizinischen Versorgung in den Herkunftsländern (wie Afrika, Naher und Mittlerer Osten, Balkan) besteht bei Asylsuchenden wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für eine Besiedlung mit multiresistenten Erregern (MRE). Genaue Zahlen sind bislang nicht bekannt. Wenn bei den betroffenen Patienten eine stationäre Behandlung unumgänglich ist, wird ein Screening auf MRE empfohlen. Dazu gehören ein Nasen-/Rachen- und ggf. ein Wundabstrich auf

Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) sowie ein Rektal- oder tiefer Analabstrich und ggf. ein Wundabstrich auf multiresistente gramnegative Erreger (MRGN). Denn die Frage nach einer medizinischen Vorbehandlung einschließlich einer Antibiotikagabe in den letzten 6 Monaten ist als Risikofaktor für eine solche Besiedlung nicht immer zu klären. Ein generelles MRE-Screening von Asylsuchenden bei Aufnahme in Erstaufnahmeeinrichtungen und Notunterkünften ist nicht erforderlich.



Läuserückfallfieber:  
Kleiderläuse als Über-  
träger der Borrelien

## Läuserückfallfieber

Bereits am 30. Juli berichtete Eurosurveillance über zwei Fälle von durch *Borrelia recurrentis* ausgelöstem Läuserückfallfieber bei zwei Patienten aus Eritrea.<sup>6</sup> Inzwischen sind auch Fälle aus der Schweiz, aus Bayern und aus einer Marburger Außenstelle der hessischen Erstaufnahmeeinrichtung bekannt geworden. In Bayern sind bis Ende September insgesamt 11 Fälle von Läuserückfallfieber diagnostiziert worden (entsprechende Klinik und mikroskopisch sichtbare Spirochäten im Blutausstrich). Bei zwei weiteren steht der Verdacht auf die Erkrankung noch im Raum. Ein Patient ist trotz intensivmedizinischer Behandlung verstorben. Die Fluchtroute war bei den ermittelbaren Fällen ausnahmslos die Mittelmeerroute über den Sudan, Libyen und Italien, mit teilweise längeren Aufenthalten in Libyen und auch in Italien.

Erreger des Läuserückfallfiebers sind Borrelien, rein menschenpathogene Spirochäten. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch die Kleiderlaus. Jedoch nicht bei der Blutmahizeit, sondern wenn die Laus zerdrückt wird und die da-

bei freigesetzten Borrelien in die durch Kratzen erzeugten Läsionen eindringen. Auch die im Läusekot enthaltenen Borrelien können in ähnlicher Weise eingetragen werden. Nach einer Inkubationszeit von 5–15 Tagen entwickeln sich hohes Fieber und ausgeprägte Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Auch Übelkeit und Erbrechen treten bei mehr als der Hälfte der Patienten auf. Die Beschwerden halten 2–7 Tage an. Es folgt ein beschwerdefreies Intervall von Tagen bis Wochen (durchschnittlich 9 Tagen), bevor ein bis zwei weitere Rückfälle auftreten. Die Diagnose wird durch Erregernachweis im gefärbten Blutausstrich in der Dunkelfeldmikroskopie gestellt. Antikörperuntersuchungen sind unzuverlässig. Für die Therapie reichen Einzelgaben von 500 mg Erythromycin bzw. 100 mg Doxycyclin. Die Behandlung sollte wegen der Gefahr einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion stationär erfolgen. Die Kleidung der erkrankten Person ist bei 60 °C zu waschen und anschließend in einem Trockner zu erhitzen oder für drei Tage fest in einen Plastiksack einzuschließen.

**Literatur:**

1. [kvh.link/1504006](#)  
(RKI: Epid. Bulletin Nr. 38, 2015)
2. [kvh.link/1504007](#)  
(RKI: Epid. Bulletin Nr. 11/12, 2015)
3. Kruijshaar ME et al.: Migration and tuberculosis in the UK. *Thorax* 2013; 68,12:1172-4, (Registrierung erforderlich)
4. [kvh.link/1504008](#)  
(RKI: Epid. Bulletin Nr. 35, 1998)
5. [kvh.link/1504009](#)  
(RKI: Epid. Bulletin, Nr. 41, 2015)
6. [kvh.link/1504010](#)  
(RKI: Screening von Asylsuchenden auf MRE, 2015)
7. [kvh.link/1504011](#)  
(Eurosurveillance, 20, Issue 30, 2015)
8. [kvh.link/1504012](#)  
(European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, 2015)

Hautdiphtherie:  
stark gewulstete  
Wunde mit pseudo-  
membranösem Belag

**Hautdiphtherie**

Im laufenden Jahr sind Einzelfälle von Hautdiphtherie unter Asylbewerbern in Dänemark, Schweden und Deutschland gemeldet worden. Zu Ausbrüchen ist es in der Folge nicht gekommen. Bei den meisten Betroffenen war der Impfstatus bzgl. Diphtherie unklar oder sie hatten keine zeitgerechte Auffrischimpfung erhalten.<sup>7</sup> Hautdiphthe-



rie ist gekennzeichnet durch schmerzhafte Ulzera mit Randwall, häufig verbunden mit Erythem und lokalem Ödem. Eine graue Membran, analog zu dem klinischen Bild bei Rachendiphtherie, wird gelegentlich beobachtet. Hervorgerufen wird die Hautdiphtherie durch toxinbildende, sehr selten durch nicht toxinbildende Stämme von *Corynebacterium diphtheriae* oder *Corynebacterium ulcerans*. Der Mensch ist das einzige Reservoir für *Corynebacterium diphtheriae*, während Infektionen mit *Corynebacterium ulcerans* nach Kontakt mit Schweinen, Rindern und Katzen beschrieben wurden. Systemische toxinvermittelte Komplikationen wie Myocarditis und periphere Neuropathie treten zwar häufiger bei der Rachendiphtherie auf, werden aber auch bei der Hautdiphtherie beobachtet.

Wegen der zahlreichen Differenzialdiagnosen einschließlich der Leishmaniose ist die mikrobiologische Untersuchung eines Ulcusabstrichs in jedem Verdachtsfall erforderlich!

Zur Therapie wird in erster Linie Erythromycin verabreicht, sofern keine Myokarditis vorliegt. Wirksam sind auch Penicillin und Clindamycin. Nur bei systemischen Toxinwirkungen kommt die Gabe von Antitoxin in Betracht. Jeder Fall von Diphtherie ist Anlass für die Durchführung von Nasen- und Rachenabstrichen bei engen Kontaktpersonen und die Gabe einer Chemoprävention (Erythromycin) sowie einer Diphtherie-Auffrischimpfung, sofern die letzte mehr als fünf Jahre zurückliegt.

**GESUNDHEITSRISIKO DURCH FLÜCHTLINGE?**

Das Robert Koch-Institut (RKI) schätzt die Möglichkeit des Imports von hierzulande seltenen Infektionskrankheiten durch Asylsuchende nach Deutschland aktuell als gering ein. Asylsuchende sind grundsätzlich für die gleichen Infektionen anfällig wie die ansässige Bevölkerung (z. B. grippaler Infekt, „Kinderkrankheiten“). Aufgrund der anstrengenden Reise, des oft fehlenden Impfschutzes und der engen Situation in den Aufnahmeeinrichtungen ist die Gruppe der asylsuchenden Menschen jedoch empfänglicher gegenüber Infektionskrankheiten. Das heißt, die Asylsuchenden sind eher eine gefährdete Gruppe als eine Gruppe, von der für

andere eine Gefahr ausgeht. Beim Auftreten von Infektionskrankheiten kann trotz guter Infektionsschutzmaßnahmen nicht sicher ausgeschlossen werden, dass einzelne Infektionen auch außerhalb der Gruppe der Asylsuchenden vorkommen. Eine Infektionsgefährdung der Allgemeinbevölkerung durch die Asylsuchenden sieht das RKI derzeit nicht, vor allem, wenn die Bevölkerung den von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen nachkommt. Asylsuchende sollten grundsätzlich nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission geimpft werden.

Quelle: [www.rki.de/asylsuchende](http://www.rki.de/asylsuchende) (Stand: 05.10.2015)

## MECHANISCHE THROMBEKTOMIE (MTE)

# Akutversorgung bei Schlaganfall

Neuere Studien beweisen den Erfolg der Katheter-Thrombus-Extraktion. Doch wie kann das Verfahren das bisherige Therapieangebot ergänzen?

Ein Schlaganfall mit seinen Folgeschäden wie der lähmungsbedingten Behinderung musste über viele Jahrzehnte meist als unabwendbares und nicht behandelbares Schicksal hingenommen werden. Dies galt auch für uns Ärzte. Dieser therapeutische Nihilismus wurde 2013 durch drei weitere Studien scheinbar bestätigt. Sie hatten eine aggressive, interventionelle Therapie des Schlaganfalls mittels Katheter-gestützter Thrombusextraktion getestet. Aber weder in IMS III<sup>1</sup> noch in MR Rescue<sup>2</sup> oder SYNTHESIS Expansion<sup>3</sup> konnte eine Verbesserung von Behinderung und Tod erzielt werden – im Gegenteil. Das Problem dieser zurückliegenden Untersuchungen lag in der nicht optimalen Patientenauswahl. Zu groß waren die Kerninfarkte bereits bei Therapiebeginn, zu klein der Anteil an noch nicht abgestorbener Penumbra um den Schlaganfall herum, zu lang das Zeitfenster der Intervention. Hinzu kamen offenbar technisch wenig ausgereifte Extraktionskatheter.

## Aktuelle Studienlage

Drei Studien mit einer verbesserten Patientenselektion und verbesserten Kathedertechniken brachten im Jahr 2014 erste positive Ergebnisse. Jetzt wurden zwei weitere Studien mit eindeutiger Reduktion der Behinderung nach Schlaganfall durch zusätzlich zur rtPA-Lyse angewandte Thrombektomie aus Arteria carotis und Arteria cerebri media veröffentlicht:

1. **SWIFT-PRIME-Studie**<sup>4</sup>: Bei den hier behandelten 198 Patienten konnte die funktionale Unabhängigkeit von 32 auf 60 % gesteigert werden.
2. **REVASCAT-Studie**<sup>5</sup>: Bei 206 Patienten verbesserte sich die funktionelle Unabhängigkeit nach 3 Monaten von 28 % auf 43 %.

In beiden Studien waren die Raten an intrakraniellen Blutungen, Tod oder anderen gravierenden Nebenwirkungen nicht wesentlich erhöht. Auffällig ist

allerdings die geringe Zahl an Patienten bei einer recht großen Zahl an Zentren. Im Mittel wurden beispielsweise in der SWIFT-Studie drei Patienten pro Zentrum binnen zwei Jahren Studiendauer behandelt. Bei der Häufigkeit eines Schlaganfalls werden so die wesentlichen Limitationen dieser Behandlungsmethode offenkundig:

- Der Schlaganfall muss durch einen thrombotischen Verschluss der A. carotis interna oder A. cerebri media proximal verursacht sein.
- Dies muss rasch radiologisch nachgewiesen werden, da die Behandlung nur binnen sechs Stunden erfolgreich ist.
- Der Schlaganfall muss klein sein (< ca. 50 ml).
- Die Stroke unit, in die der Patient verbracht wird, muss über Expertise in dieser Methode verfügen.

## Fazit

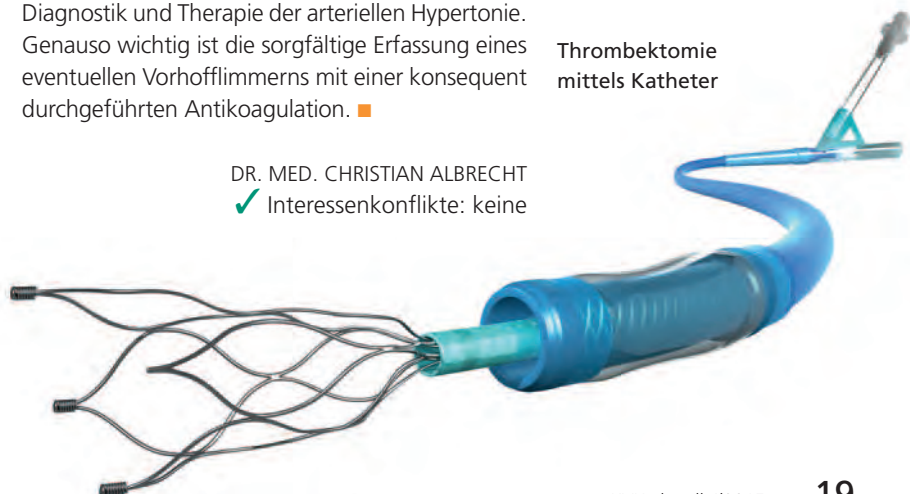
Man kann sich vorstellen, dass alle diese erforderlichen Kriterien nur bei wenigen Apoplex-Patienten gewährleistet sind. Die Katheter-Thrombus-Extraktion wird daher kaum in der Lage sein, zur Behandlung der „Apoplex-Epidemie“ auf Bevölkerungsebene einen wesentlichen Beitrag zu leisten. Wesentlich effizienter in der Reduktion von Leid und Tod durch einen Schlaganfall scheint eine gute Prävention zu sein – beispielsweise durch die adäquate Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Genauso wichtig ist die sorgfältige Erfassung eines eventuellen Vorhofflimmerns mit einer konsequent durchgeführten Antikoagulation. ■

DR. MED. CHRISTIAN ALBRECHT  
✓ Interessenkonflikte: keine

## Quellen:

1. Broderick JP. N Engl J Med 2013; 368: 893–903.
2. Kidwell CS. N Engl J Med 2013; 368: 914–923.
3. Ciccone A. N Engl J Med 2013; 368: 904–913.
4. Jeffrey, L. N Engl J Med 2015; 372: 285–2295.
5. Jovin TG. N Engl J Med 2015; 372: 296–2306.

Thrombektomie mittels Katheter



## STURZGEFAHR

# Medikamente als Ursache

Ob Arzneimittel das Sturzrisiko erhöhen, ist gerade für die Versorgung älterer und alter Patienten ein wichtiges Thema.

Dieser Beitrag wurde mit freundlicher Genehmigung von Autor, Redaktion, Verlag und Herausgeber – der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg – aus dem Verordnungsforum 35, Juli 2015, leicht verändert übernommen.

Über den Zusammenhang zwischen der Verwendung bestimmter Arzneimittel und einem erhöhten Sturzrisiko existiert umfangreiche Literatur. Praxisorientierte Übersichtsartikel sind mehrfach dazu publiziert worden.<sup>1-4</sup> Für Schlafmittel und Sedativa, in erster Linie Benzodiazepine (insbesondere lang wirksame) und Antidepressiva (insbesondere trizyklische) ist ein Zusammenhang mit einem erhöhten Sturzrisiko am längsten bekannt und am besten beschrieben. Gibt es noch weitere Arzneimittelgruppen? Eine wichtige Frage bezieht sich auf die Art des Zusammenhangs: Zunächst ergeben die Studien nur eine Assoziation. Handelt es sich aber um Nebenwirkungen der Arzneimittel oder etwa um Folgen der Grunderkrankung? Denn eine Assoziation allein lässt noch nicht zwingend auf einen Kausalzusammenhang schließen. Anders gefragt: Stürzen die Patienten wegen oder trotz ihrer Arzneimitteltherapie? Diese Frage nach der Kausalität solcher Zusammenhänge ist insbesondere von Bedeutung, wenn nach den richtigen Konsequenzen gesucht wird: Soll die Pharmakotherapie eines sturzgefährdeten Patienten geändert werden? Gibt es dafür geeignete Interventionsstrategien?

Wenn bestimmte Arzneimittel das Sturzrisiko erhöhen, stellt sich die Frage nach den Pathome-

chanismen. Für die Suche nach den besten Konsequenzen, auch für etwaige präventive Maßnahmen, könnten hier die Schlüssel liegen. Stürze sind nicht nur als solche bedeutsam, sondern insbesondere auch ihre Komplikationen. Dazu gehören unter anderem Frakturen und Blutungen. Welche Assoziationen sind zwischen Arzneimittelgebrauch und Frakturen oder Blutungen bekannt? Sollten interventionelle und präventive Maßnahmen hier ansetzen?

## Nachgewiesene Nebenwirkungen

Während randomisierte Doppelblindstudien für den Nachweis therapeutischer Wirkungen von Arzneimitteln den Goldstandard darstellen, sind sie zum gezielten Nachweis unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Regel nicht adäquat durchführbar. Ersatzweise werden Beobachtungs- und Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung unerwünschter Wirkungen herangezogen. Sie können wichtige Indizien liefern und Assoziationen aufdecken, erlauben jedoch nicht den Nachweis eines Kausalzusammenhangs. Diese Einschränkung ist zu bedenken, wenn Zusammenstellungen von bestimmten Medikamenten mit erhöhtem Sturzrisiko (FRIDs – fall risk increasing drugs) betrachtet werden.

Auflistung der Arzneimittel, die das Sturzrisiko potenziell erhöhen (FRIDs – fall risk increasing drugs), mit unterschiedlichem Evidenzgrad für eine Assoziation und teils unterschiedlichen Studienergebnissen (ergänzt und modifiziert nach<sup>5-10</sup>).



## MEDIKAMENTE MIT POTENZIELLEM STURZRISIKO

- Benzodiazepine
- Antidepressiva
- Antipsychotika
- Parkinsonmittel
- Antiepileptika
- Nitrate und andere Vasodilatoren
- Diuretika und andere Antihypertensiva
- Antiarrhythmika des Typs IA (hier Chinidin und Procainamid)
- Digoxin
- nichtsteroidale Antiphlogistika
- Opioidanalgetika
- Anticholinergika und Antihistaminika (vor allem der 1. Generation)
- orale Antidiabetika



Mit der regelmäßigen Überprüfung des individuellen Sturzrisikos (geriatrisches Assessment) und dem systematischen Medikationsmanagement können Arzt und Apotheker viel dazu beitragen, Stürze zu vermeiden.

#### PRAXISTIPP



Zwei im Jahr 1999 von Mary Tinetti und ihrem Team vorgelegte Metaanalysen von Studien zu diesem Thema gaben einen ersten Überblick.<sup>9, 10</sup> Randomisierte Studien konnten in diese Metaanalysen aus den oben genannten Gründen nicht eingehen. Gefunden wurden bei über 60-Jährigen

- eine kleine, aber konsistente Assoziation zwischen der Verwendung psychotroper Arzneimittel und Stürzen<sup>9</sup> und
- eine schwache Assoziation zwischen der Verwendung von Digoxin, Typ-IA-Antiarrhythmika beziehungsweise Diuretika und Stürzen. Keine Assoziation wurde hier für andere kardiale Arzneimittel oder Analgetika gefunden.<sup>10</sup>

Interessante Daten stammen aus einer neueren Fall-Kontroll-Studie.<sup>11</sup> 64.399 Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren, die wegen einer Verletzung nach Sturz ins Krankenhaus aufgenommen wurden, wurden mit jeweils vier Kontrollpersonen hinsichtlich Geschlecht, Geburtsdatum und Wohneinrichtung gematcht. Die Prävalenz der 20 am häufigsten verschriebenen Arzneimittel wurde für den 30-Tage-Zeitraum vor dem Aufnahme datum zusammengetragen. Die Odds Ratio (Chancenverhältnis) und die entsprechenden 95-Prozent-Konfidenz-

tervale wurden für die Assoziation zwischen diesen Medikamenten und der Sturzverletzung mittels logistischer Regression ermittelt. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle. Zehn der 20 am häufigsten verschriebenen Arzneimittel wurden analysiert. Die stärkste Assoziation mit Sturzverletzungen wurde für Arzneimittel, die das Zentralnervensystem beeinflussen (Opiode, Antidepressiva und Hypnotika/Sedativa), gefunden.<sup>11</sup> Während für Antidepressiva und Hypnotika/Sedativa das erhöhte Sturzrisiko mehrfach zuvor beschrieben worden war, war es für Opiode zum Beispiel in der oben erwähnten Metaanalyse nicht zutage getreten.<sup>10</sup> Neu ist der Befund auch für Antithrombotika, Mittel gegen peptisches Ulkus und Vitamin B12. Nach Ansicht der Autoren trägt hier die Grunderkrankung zur Erklärung dieser Assoziationen bei.<sup>10</sup> Warum NSAR bei Frauen, nicht aber bei Männern, eine Assoziation mit Sturzverletzungen zeigten, gehört zu den Ergebnissen, für die keine Erklärung zu finden ist. Keine Assoziation wurde für Antidiabetika gefunden. Für Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer und Sartane ergab sich sogar ein günstiger („protektiver“) Effekt. Klare Konsistenz der Forschungsergebnisse hinsichtlich risikoerhöhender Arzneimittelgruppen besteht in der Gesamtschau offenbar nur für psychotrope oder ZNS-dämpfende Mittel. Potenziell unange-

messene Medikation ist mit einem höheren Sturzrisiko bei älteren, im privaten Haushalt wohnenden Menschen assoziiert.<sup>12</sup> In dieser französischen Untersuchung fielen vor allem lang wirksame Benzodiazepine und Anticholinergika auf.

### Viele Ursachen

Verschiedene Ursachen hierfür werden genannt:<sup>4</sup> Beeinträchtigung der Koordination, Balance, Vigilanz und Aufmerksamkeit, Veränderung der Sehschärfe durch Störung der Akkommodationsfähigkeit, Herabsetzung des Muskeltonus sowie Beeinträchtigung der Blutdruckregulation. Nachweise für die Verantwortlichkeiten dieser Mechanismen liegen gleichwohl nicht vor. Diese Liste von möglichen Mechanismen ist vermutlich nicht vollständig. So kommt beispielsweise auch der Hyponatriämie eine Rolle als potenzieller Risikofaktor

zu. Die Symptome einer Hyponatriämie, wenn sie überhaupt vorhanden sind, sind unspezifisch und können zum Beispiel in Kopfschmerz, Lethargie, Schwindel, Ataxie, Verwirrtheit, Psychose, Krampfanfällen oder Koma bestehen.<sup>13</sup> Als ein Risikofaktor für Stürze bei Patienten  $\geq 65$  Jahre wurde Hyponatriämie, auch in milder Ausprägung, demonstriert.<sup>14–16</sup> Als potenzielle Auslöser oder begünstigend für die Entstehung einer Hyponatriämie sind zahlreiche Arzneimittel beschrieben.<sup>17</sup> Auffällig ist die Kombination eines SSRI-Antidepressivums mit einem Diuretikum.<sup>18</sup>

### Gegenmaßnahmen

In einer prospektiven Studie in den Niederlanden konnten unter 139 ambulanten geriatrischen Patienten, die im vergangenen Jahr einmal oder mehrfach gestürzt waren, bei 75 Patienten sturz-

### Therapierisiko bei alten Patienten

Adjustierte Odds Ratio (OR) einer Sturzverletzung für die 20 alten Patienten am häufigsten verschriebenen Arzneimittel, geordnet nach absteigender OR, in einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie (Daten aus<sup>11</sup>, modifiziert). Arzneimittel mit gut belegter Assoziation zwischen Einnahme und Sturzrisiko-Erhöpfung sind fett gedruckt. CI = 95%-Konfidenzintervall.

Arzneimittel	Männer (N = 110.950)	Frauen (N = 211.045)
<b>mit signifikant erhöhtem Risiko (OR &gt; 1,0 und CI ohne Einschluss von 1,0)</b>		
<b>Opioide</b>	<b>2,30 (2,09–2,53)</b>	<b>2,00 (1,87–2,12)</b>
<b>Antidepressiva</b>	<b>2,26 (1,95–2,62)</b>	<b>1,76 (1,61–1,93)</b>
<b>Hypnotika und Sedativa</b>	<b>1,76 (1,61–1,93)</b>	<b>1,21 (1,14–1,29)</b>
andere Analgetika (außer Opioiden und NSAR) und Antipyretika	1,74 (1,57–1,94)	1,22 (1,14–1,30)
Vitamin B12 und Folsäure	1,54 (1,42–1,68)	1,30 (1,22–1,37)
Schleifendiuretika	1,32 (1,22–1,44)	1,14 (1,08–1,20)
Kalzium	1,27 (1,09–1,47)	1,24 (1,18–1,31)
Obstipationsmittel	1,23 (1,13–1,34)	1,07 (1,00–1,13)
Mittel zur Behandlung des peptischen Ulkus und der gastroösophagealen Refluxkrankheit	1,21 (1,14–1,29)	1,13 (1,09–1,18)
Antithrombotika	1,17 (1,12–1,22)	1,17 (1,13–1,21)
NSAR	–	1,14 (1,04–1,24)
<b>ohne signifikant verändertes Risiko (CI mit Einschluss von 1,0)</b>		
Schilddrüsenpräparate	1,07 (0,83–1,40)	1,04 (0,94–1,16)
NSAR	0,99 (0,87–1,13)	–
blutzuckersenkende Mittel	0,93 (0,85–1,01)	1,05 (0,98–1,13)
<b>mit signifikant erniedrigtem Risiko (OR &lt; 1,0 und CI ohne Einschluss von 1,0)</b>		
Thiazid-Diuretika	0,85 (0,71–1,02)	0,83 (0,75–0,91)
Betablocker	0,77 (0,70–0,84)	0,89 (0,84–0,95)
ACE-Hemmer	0,77 (0,67–0,88)	0,87 (0,78–0,97)
Östrogene	–	0,70 (0,63–0,78)
Kalziumkanalblocker mit überwiegend vaskulärer Wirkung	0,67 (0,57–0,78)	0,72 (0,65–0,80)
Angiotensin-II-Rezeptorenblocker („Sartane“)	0,66 (0,53–0,83)	0,76 (0,65–0,87)
Lipidsenker	0,63 (0,54–0,75)	0,65 (0,57–0,74)

## FAZIT

- Die Verwendung bestimmter Arzneimittel ist mit einer Erhöhung des Sturzrisikos assoziiert. Der Nachweis einer Kausalbeziehung, die zum Beispiel von Einflüssen der Grunderkrankungen bereinigt ist, steht allerdings aus.
- Für ZNS-wirksame Mittel wie Hypnotika/Sedativa, Antidepressiva, Antipsychotika (Neuroleptika) und Opioidanalgetika ist diese Assoziation am besten belegt.
- Mehrere potenzielle Mechanismen kommen für die Sturzrisiko-Erhöhung in Betracht. Hyponatriämie verdient besondere Beachtung.
- Als Maßnahme für sturzgefährdete ältere Patienten empfiehlt sich die regelmäßige kritische Durchsicht der Medikationsliste im Hinblick auf potenziell sturzfördernde Arzneimittel. Für ZNS-wirksame Mittel gilt bei der Neuverordnung: „Start low – go slow.“

fördernde Arzneimittel (FRIDs) abgesetzt oder in ihrer Dosis reduziert werden. Bei diesen Patienten war in der zweimonatigen Nachbeobachtungszeit die Zahl der Stürze signifikant niedriger als bei den Patienten, die ihre Medikation fortsetzten. Der Effekt war bei kardiovaskulären Arzneimitteln am deutlichsten.<sup>19</sup> Diese Untersuchung ist ein Beispiel dafür, dass auf die Pharmakotherapie gerichtete Maßnahmen zur Sturzreduktion erfolgreich sein können. Unklar bleibt aber, ob die Patienten langfristig und insgesamt davon profitieren. Das Sturzrisiko ist nicht der einzige Aspekt des therapeutischen Gesamtkonzepts. Gerade kardiovaskuläre

Arzneimittel werden im Hinblick auf einen prognostischen Nutzen verordnet. Ob Absetzen oder Dosisreduktion den erwünschten prognostischen Nutzen hinreichend erhalten, wird noch zu zeigen sein.

Eine kontinuierliche Durchsicht und gegebenenfalls Revision des Medikationsplans ist in jedem Fall sinnvoller Bestandteil von Interventionsmaßnahmen zur Reduktion des Sturzrisikos.<sup>20</sup> Beim Neubeginn ZNS-wirksamer Arzneimittel bei alten Patienten wird das Motto „start low – go slow“ weiterhin gültig bleiben. ■

### Literatur:

1. Zieschang M: Sturzgefahr und Medikamente. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2015; 42(2): 71–2.
2. Horn B: Stürze – eine praktisch-pragmatische Annäherung. *Therapeutische Umschau* 2015; 72(1): 69–71.
3. Heinemann NB, Kressig RW: Stürze im Alter. *Praxis* 2014; 103 (13): 767–73.
4. Modreker MK, von Renteln-Kruse W: Arzneimittel und Stürze im Alter. *Internist* 2009; 50: 493–500.
5. Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R: Pharmakotherapie älterer Patienten. *Internist* 2007; 48: 1220–31.
6. Burkhardt H, Wehling M: Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Patienten. *Internist* 2010; 51: 737–48.
7. Bernecker P: Sturzrisiko und Medikation. *J Miner Stoffwechs* 2010; 17 (2): 52–4.
8. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Eguale T, Buckner DL, Tamblin R: Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging* 2012; 29 (5): 359–76.
9. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME: Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47 (1): 30–9.
10. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME: Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47 (1): 40–50.
11. Kuschel BM, Laflamme L, Möller J: The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people – a Swedish case-control study. *Eur J Public Health* 2014 Jul 31. pii: cku120. [Epub ahead of print].
12. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, Alperovitch A: Inappropriate medication use and risk of falls – a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr* 2009; 9: 30.
13. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004; 170: 365–9.
14. Gunathilake R, Oldmeadow C, McEvoy M, Kelly B, Inder K, Schofield P, Attia J: Mild hyponatremia is associated with impaired cognition and falls in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61 (10): 1838–9.
15. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G: Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119 (1): 71.e1–8.
16. Ahamed S, Anpalahan M, Savvas S, Gibson S, Torres J, Janus E: Hyponatraemia in older medical patients: implications for falls and adverse outcomes of hospitalisation. *Intern Med J* 2014; 44 (10): 991–7.
17. Liamis G, Milionis H, Elisaf M: A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (1): 144–53.
18. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiamont PP, Goldschmidt HM, Egberts AC: Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53 (4): 363–9.
19. Van der Velde N, Stricker BH, Pols HA, van der Cammen TJ: Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63 (2): 232–7.
20. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttrop MJ, Roth EA, Shekelle PG: Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2004; 328 (7441): 680.

## INTERNISTISCHE GRUNDERKRANKUNGEN

# Interaktionen einer orthopädischen Therapie

Dieser Beitrag wurde mit freundlicher Genehmigung von Autor, Redaktion, Verlag und Herausgeber – Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg – aus dem Verordnungsforum 35, Juli 2015, leicht verändert übernommen.

Welche unerwünschten Wirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder internistischen Erkrankungen können bei der Verwendung von häufig verschriebenen Medikamenten bei muskuloskelettalen Beschwerden auftreten? Für die Beantwortung dieser Frage nehmen wir die großen internistischen Volkskrankheiten in den Fokus.

Grundlage sind die zehn am häufigsten (nach Packungszahl) in den Quartalen 2014/1 bis 2014/3 von Orthopäden im Bereich der KVBW zu-

lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschriebenen Wirkstoffe (siehe Tabelle). Diese Wirkstoffe werden nachfolgend in Gruppen diskutiert.

## Top-10-Wirkstoffe nach Packungszahl (1/2014–3/2014)

Wirkstoff-Bezeichnung	Packungszahl	Kosten gesamt [€]
Ibuprofen	171.277	2.322.302,27
Diclofenac	119.761	1.501.902,05
Metamizol-Natrium	70.416	958.527,17
Triamcinolon-Depot	34.808	711.768,33
Dexamethason	26.589	429.253,79
Tilidin, Kombinationen	24.422	655.788,53
Pantoprazol	19.613	307.234,42
Enoxaparin	18.550	1.189.636,83
Tramadol	17.369	306.065,72
Prednisolon	15.245	209.720,99

## Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR): Ibuprofen und Diclofenac

### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aus Studien, die mit den selektiven COX-2-Inhibitoren („Coxiben“) durchgeführt worden waren, entstand die Erkenntnis, dass diese Mittel das Myokardinfarkt-Risiko erhöhen. Dies hatte zur Marktrücknahme von Rofecoxib (Vioxx®) geführt. Es zeigte sich bald danach, dass auch die nicht-selektiven COX-Inhibitoren keineswegs frei von diesem kardiovaskulären Risiko sind. Diclofenac, das eine so deutliche COX-2-Inhibition aufweist, dass es Celecoxib (Celebrex®) ähnelt,<sup>1,2</sup> ist in hoher

Dosierung von dem vaskulären Risiko am meisten betroffen, in etwas geringerem Maße Ibuprofen und am wenigsten Naproxen, bei dem die COX-1-inhibierende Komponente mehr im Vordergrund steht. Dramatische Größenordnung hat diese Risikoerhöhung insgesamt nicht. Relevant ist sie aber dennoch und führt zu der Empfehlung, NSAR bei kardiovaskulären Risikopatienten möglichst nicht oder nur mit Vorsicht einzusetzen. Diclofenac wird nun explizit als kontraindiziert für Patienten mit





ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zerebrovaskulärer Erkrankung oder manifester Herzinsuffizienz NYHA II–IV genannt.<sup>3</sup> NSAR-Behandlung, auch kurzfristige, ist bei Patienten, die einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten, mit erhöhtem Risiko für Tod oder Myokardinfarkt assoziiert.<sup>4</sup>

Aktuell weist die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) darauf hin, dass Ibuprofen in hohen Tagesdosen ( $\geq 2.400$  mg/d) die kardiovaskulären Risiken leicht erhöht, und empfiehlt, diese Dosierungen bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen (auch Herzinsuffizienz) zu vermeiden.<sup>5</sup> Bei Tagesdosen  $\leq 1.200$  mg/d wurde kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko festgestellt. Für Ibuprofen ist eine Abschwächung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Low-Dose-Acetylsalicylsäure (ASS) beschrieben.<sup>6</sup> Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist nicht vollständig geklärt. Die gelegentliche Verwendung von Ibuprofen erscheint unproblematisch. Um ein Risiko für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zu umgehen, hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA Vorschläge für zeitliches Versetzen der Einnahmezeitpunkte vorgelegt: Patienten, die rasch freisetzende ASS und eine Einzeldosis von Ibuprofen 400 mg verwenden, sollten Ibuprofen  $\geq 30$  Minuten nach ASS oder  $> 8$  Stunden vor ASS einnehmen.<sup>7</sup> Bei Diclofenac fehlt eine solche Interaktion mit Low-Dose-ASS.

### Gastrointestinale Erkrankungen

Gastrointestinale Ulzera und ihre Komplikationen durch NSAR stellen eine der wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) überhaupt dar. Gastrointestinale Komplikationen einer

NSAR-Behandlung stehen bei tödlich verlaufenen UAW im Krankenhaus an der Spitze. Hochgerechnet verstirbt in Deutschland jährlich etwa einer von 8.000 Patienten mit NSAR-Therapie an Ulkuskomplikationen.<sup>8</sup> Risikofaktoren seitens der Patienten (höheres Alter, gastrointestinale Vorschäden, Komorbidität) kommt besondere Bedeutung zu. Einer der durch Komedikation verursachten Risikofaktoren ist auch eine gleichzeitige Verwendung von Kortikosteroiden<sup>9</sup>, die daher unterbleiben sollte. Eine weitere gefährliche Kombination ist die von NSAR mit Antikoagulanzen.<sup>10</sup> Gastrointestinale Nebenwirkungen von NSAR können durch Protonenpumpeninhibitoren (siehe Kasten) reduziert werden.<sup>8</sup> Nur wenige systematische Untersuchungen liegen zu UAW von NSAR auf den unteren Gastrointestinaltrakt vor. Fälle von Kollagenkolitis wurden berichtet.

### Erkrankungen der Nieren und des Wasser- und Elektrolythaushalts

Die Kombination von NSAR mit ACE-Hemmern oder Sartanen und Diuretika ist mit einem erhöhten Risiko für akutes Nierenversagen assoziiert.<sup>11</sup> ACE-Hemmer und Diuretika werden bei Herzinsuffizienz oder Hypertonie regelhaft eingesetzt. Daher ist Wachsamkeit gefragt, wenn bei Herzinsuffizienz- oder Hypertonie-Patienten eine Schmerzbehandlung erforderlich wird. Bei Patienten, die ein Diuretikum und einen ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptor-Blocker (ARB) erhalten, sollte zur Analgesie möglichst kein NSAR verwendet, sondern auf Paracetamol und/oder ein schwach wirksames Opioid ausgewichen werden. Im Verordnungsforum 30 wurde ausführlich über das hohe Risiko einer Tripeltherapie mit ACE-Hemmer/Sartan und Diuretikum mit NSAR informiert und als Fazit mitgeteilt, dass keine NSAR-Verordnung ohne genaue Medikamentenanamnese erfolgen soll. Hyperkaliämie ist bei akutem Nierenversagen eine mögliche Komplikation. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass die bei chronischer Herzinsuffizienz ab Stadium NYHA III zusätzlich eingesetzten Aldosteronrezeptor-Antagonisten Spiro-nolacton oder Eplerenon das Hyperkaliämie-Risiko in Kombination mit ACE-Hemmern ebenfalls erhöhen. Wegen dieser Interaktion sind NSAR bei solchen Patienten zusätzlich problematisch.



Es gilt die Empfehlung, NSAR bei kardiovaskulären Risikopatienten möglichst nicht oder nur mit Vorsicht einzusetzen. Auch wegen der Gefahr von Ulkuskomplikationen und einem Nierenversagen als UAW sollte die NSAR-Verordnung nicht ohne genaue Medikamentenanamnese erfolgen.

#### PRAXISTIPP





## VERORDNUNG VON PROTONENPUMPENHEMMERN

Empfehlungen der KV Baden-Württemberg für die Verordnungspraxis von Protonenpumpenhemmern (PPI) wurden im Verordnungsforum 22 im April 2012 ausführlich dargestellt.

Ulkus-Prophylaxe bei NSAR-Behandlung: Risikopatienten lassen sich folgendermaßen identifizieren: älter als 60 Jahre, männlich, frühere GIT-Blutung oder gastroduodenale Ulzera, orale Antikoagulation, Einnahme von Kortikosteroiden. PPI sind hier Mittel der Wahl. Das Ausweichen auf H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten wird nicht empfohlen, da die Wirkungsdauer begrenzt und der Preisunterschied marginal ist. Es sollte möglichst eine Dauertherapie mit halber Standarddosierung angestrebt werden und nur bei unzureichender Wirkung erhöht werden (im Sinne einer „Step-up“-Therapie).

Obwohl noch nicht in Studien ausreichend evaluiert, erscheint eine ausschleichende Beendigung bei mehr als achtwöchiger PPI-Dauertherapie vorteilhafter als das abrupte Absetzen (Vermeidung eines Rebound-Effekts). Ein Auslassversuch sollte – insbesondere bei Vorliegen einer Refluxkrankheit – in jährlichen Abständen unternommen werden. Nach einem stationären Aufenthalt sollte die PPI-Entlassungsmedikation hinsichtlich Dosierung und Fortführung hinterfragt werden. Denn Hinweise auf gesicherte Indikationen für die PPI-Verordnung werden im Entlassungsbrief meist nicht erwähnt. Der häufigste Verordnungsgrund ist die Vermeidung von Stressulzera, insbesondere bei einem Aufenthalt auf der Intensivstation.



### Nichtsaure Analgetika: Metamizol

Mit Low-Dose-ASS ist für Metamizol eine ähnliche Interaktion wie für Ibuprofen (siehe oben) im Sinne einer Reduktion der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von ASS beschrieben.<sup>12</sup> Obwohl die volle Bedeutung dieser Interaktion für klinisch relevante Endpunkte bislang nicht klar ist, sprechen Ex-vivo-Daten für ihre Existenz. Wenn ASS vor Metamizol eingenommen wird, kann die Reduktion des ASS-Effekts umgangen werden.<sup>13</sup> Unter den potenziellen unerwünschten Wirkungen von Metamizol hat das bekannte Risiko einer Agranulozytose die größte Bedeutung.<sup>14</sup> Aus diesem Grund ist der unkritische Einsatz, zumindest bei nichtpalliativen

Patienten, nicht zu befürworten. Paracetamol befindet sich zwar nicht auf der Top-10-Liste, ist aber ein wichtiges und häufig in Selbstmedikation verwendetes Schmerzmittel – umso mehr, als es oft als Alternative für NSAR empfohlen wird. Nachteilig bei Paracetamol ist seine im Vergleich zu NSAR schwächere analgetische Wirkung. So ist insbesondere für Rückenschmerzen und Osteoarthritis in einer kürzlich vorgelegten Metaanalyse gezeigt worden, dass Paracetamol den NSAR unterlegen ist, ja bei Rückenschmerzen keine klinisch relevante Wirksamkeit hat.<sup>15</sup>

Angesichts der dosisabhängigen akuten Lebertoxizität von Paracetamol ist es wichtig, die Dosisobergrenzen (4 g/d über den Tag verteilt bei gesunden Erwachsenen; bei Kindern und beson-

deren Patientengruppen gelten gesonderte Empfehlungen, siehe Fachinformation) einzuhalten. Bemerkenswert ist, dass auch auf eine Dosis von 4 g/d die Leber mit Transaminasen-Anstiegen reagiert, wie in einer Untersuchung bei gesunden Probanden beobachtet wurde.<sup>16</sup> Welche klinische Bedeutung diesen Transaminasen-Anstiegen zukommt, ist unklar. Niedrigere als sonst übliche

Höchstgrenzen sollten ferner bei Patienten eingehalten werden, die enzyminduzierende Substanzen verwenden. Alkoholkonsum gehört im Fall von Paracetamol dazu.<sup>17</sup> Der Grund dafür ist darin zu sehen, dass der zur „Giftung“ führende Metabolismus-Nebenweg bei Enzyminduktion vermehrt beschritten wird und dadurch mehr lebertoxisches Produkt anfällt.

### Kortikosteroide: Triamcinolon-Depot, Dexamethason und Prednisolon

Bei systemisch verabreichten Kortikosteroiden (Dexamethason und Prednisolon gehören dazu, weniger die intraartikulär oder ins Gewebe verabreichte Triamcinolon-Kristallsuspension) ist die Verstärkung der Magen-/Duodenal-Ulzerogenität von NSAR ein wichtiges Thema. Die Kombination von Kortikosteroiden und NSAR ist sehr problematisch (siehe oben) – insbesondere im Hinblick auf die häufige Selbstmedikation mit NSAR. Kortikosteroide sind diabetogen. Sie können den Dosisbedarf von oralen Antidiabetika beziehungsweise Insulin deutlich erhöhen. Die

diabetogene Wirkung von Kortikosteroiden setzt rasch ein und kommt daher auch bei kurzfristigem Einsatz vor. Systemische Kortikosteroide haben nicht nur eine glukokortikoide, sondern auch eine mineralokortikoide (Aldosteron-ähnliche) Wirkung. Damit verbunden ist eine Neigung zur Natrium- und damit Wasserretention sowie zur Hypokaliämie. Dies kann zu einem Problem werden für Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie, Hypokaliämie-Neigung (zum Beispiel aufgrund einer Therapie mit Thiazid und/oder Schleifendiuretika).

### Opioidanalgetika: Tilidin, Kombinationen, darunter weitaus am wichtigsten: Tilidin + Naloxon/Tramadol

Bei synthetischen Opioiden (Tramadol und auch Fentanyl-Pflaster gehören dazu) ist es wichtig, das Serotonin-Syndrom zu beachten. Absolut gesehen ist dieses Risiko zwar gering, tritt aber in Kombination mit Mitteln offenbar häufiger auf, die auf das Serotonin-System direkt oder indirekt stimulierend wirken. Dazu gehören zum Beispiel auch Triptane (Migräne-Mittel) und SSRIs (wichtige Antidepressiva), sodass Kombinationen solcher Mittel mit Tramadol ungünstig sind. Die Fachinformation von Tramadol führt dazu aus: „Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol und serotoninergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Hemmstoffen, trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Ein Serotonin-Syndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:

- spontaner Klonus,
- induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresese,
- Tremor und Hyperreflexie,
- muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur > 38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus.“



## Protonenpumpeninhibitoren: Pantoprazol

Vor einigen Jahren wurde in der Fachwelt eingehend diskutiert, ob PPIs, die zum Beispiel zur Ulkus-Prophylaxe bei NSAR-Medikation gegeben werden, die Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen. Clopidogrel erhalten viele Patienten nach Koronarstenanlage. Da Intra-Stent-Thrombosen gefährlich sind, wäre eine solche Interaktion enorm relevant. Ex-vivo-Daten sprachen für die Existenz einer solchen Interaktion. Inzwischen liegen umfangreiche Daten vor, die trotz methodisch bedingter Ein-

schränkungen größtenteils darauf hindeuten, dass diese Interaktion klinisch nicht bedeutsam ist.<sup>18</sup> Unter den verschiedenen PPIs ist Pantoprazol für Clopidogrel-Patienten der günstigste, da im Fall einer (doch noch vorhandenen geringen) Interaktion diese offenbar geringer als bei anderen PPIs ausfällt. Zur Gastroprotektion kommen alternativ auch Histamin-H<sub>2</sub>-Blocker wie Famotidin oder Ranitidin in Betracht. Für H<sub>2</sub>-Blocker ist nicht von einer Interaktion mit Clopidogrel auszugehen.

## Niedermolekulare Heparine: Enoxaparin (Clexane®)

Von einer Zunahme der Blutungsneigung durch andere Mittel, die die Hämostase herabsetzen (zum Beispiel Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen), in Kombination mit Hepa-

rinen ist auszugehen. Die wichtigste unerwünschte Wirkung von Heparinen ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) des Typs 2. Die vorgeschriebenen Blutbildkontrollen sind essenziell. ■

### Literatur:

- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA: Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2007; 116: 4–15.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382 (9894): 769–79.
- Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindharsen J, Folke F, et al.: Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011; 123 (20): 2226–35.
- Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA): Diclofenac: new contraindications and warnings after a Europe-wide review of cardiovascular safety. *MHRA Drug Safety Update* 2013 June; 6 (11). [www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con287041.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con287041.pdf) (Zugriff 04.07.2015).
- European Medicines Agency (EMA): Updated advice on use of high-dose ibuprofen. 22.05.2015. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/05/news\\_detail\\_002337.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/05/news_detail_002337.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, et al.: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345 (25): 1809–17.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA): Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin. *New Information* [9/2006] [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): *Arzneiverordnungen*. 22. Aufl. Neu-Isenburg: MMI – Medizinische Medien Informations GmbH, 2009.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735–40.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1999; 153: 1665–70.
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S: Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013; 346: e8525.
- Polzin A, Zeus T, Schrör K, Kelm M, Hohlfeld T: Dipyron (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (18): 1725–6.
- Polzin A, Richter S, Schrör K, Rassaf T, et al.: Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. *Thromb Haemost* 2015 Mar 19; 113 (6) [Epub ahead of print].
- Liechti ME: *Pharmakologie von Schmerzmitteln für die Praxis – Teil 1: Paracetamol, NSAR und Metamizol*. *Schweiz Med Forum* 2014; 14 (22–23): 437–40.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, et al.: Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015 Mar 31; 350: h1225.
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, et al.: Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296 (1): 87–93.
- Thummel KE, Slattery JT, Ro H, Chien JY, et al.: Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67 (6): 591–9.
- O'Donoghue ML: CYP2C19 genotype and proton pump inhibitors in clopidogrel-treated patients: does it take two to tango? *Circulation* 2011 Feb 8; 123 (5): 468–70.

## CHOOSING WISELY: DIE VORGESCHICHTE

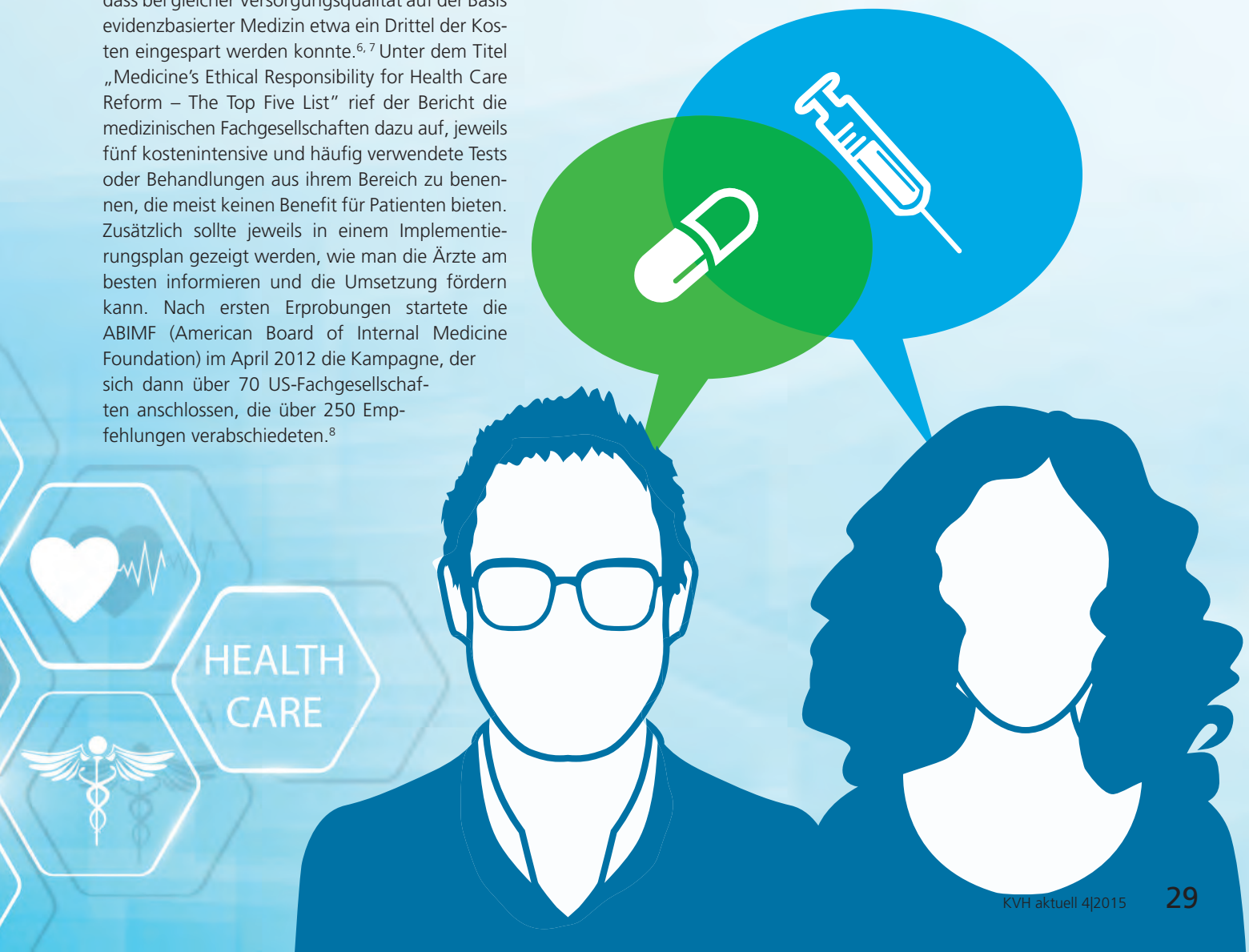
# Klug entscheiden – aber gemeinsam

Nach den USA haben auch deutsche Fachgesellschaften der medizinischen Über- und Unterversorgung den Kampf angesagt. Dabei sollen die Patienten stärker eingebunden werden.

Kritische Ansätze zur Qualität der medizinischen Versorgung gab es bereits früher. Aber als offizieller Start der US-amerikanischen Choosing-wisely-Kampagne gilt ein Artikel von Dr. Howard Brody, veröffentlicht im Jahr 2010 im renommierten New England Journal of Medicine.<sup>1-5</sup> Ausgangspunkt waren Studien über regional unterschiedliche Gesundheitsausgaben in den USA, die zeigten, dass bei gleicher Versorgungsqualität auf der Basis evidenzbasierter Medizin etwa ein Drittel der Kosten eingespart werden konnte.<sup>6,7</sup> Unter dem Titel „Medicine’s Ethical Responsibility for Health Care Reform – The Top Five List“ rief der Bericht die medizinischen Fachgesellschaften dazu auf, jeweils fünf kostenintensive und häufig verwendete Tests oder Behandlungen aus ihrem Bereich zu benennen, die meist keinen Benefit für Patienten bieten. Zusätzlich sollte jeweils in einem Implementierungsplan gezeigt werden, wie man die Ärzte am besten informieren und die Umsetzung fördern kann. Nach ersten Erprobungen startete die ABIMF (American Board of Internal Medicine Foundation) im April 2012 die Kampagne, der sich dann über 70 US-Fachgesellschaften anschlossen, die über 250 Empfehlungen verabschiedeten.<sup>8</sup>

### Angepasst an deutsche Bedingungen

In Deutschland wurde am 14.3.2013 auf einem Workshop des DNEbM (Deutsches Netzwerk für evidenzbasierte Medizin) eine an deutsche Bedingungen adaptierte Kampagne unter der Überschrift „Gemeinsam klug entscheiden“ ins Auge gefasst. Dazu sollten die bisher fehlenden Prozess-



Vorgaben um in der Leitlinienentwicklung etablierte Methoden wie beispielsweise Evidenzbasierung, Konsensusverfahren und Patientenbeteiligung ergänzt werden. Außerdem sollte auch die Unterversorgung thematisiert und das Ganze von einer öffentlichen Priorisierungsdiskussion begleitet werden.<sup>9</sup> Von der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin) wurde am 7.7.2014 die Entwicklung einer S3-Leitlinie „Schutz vor Über- und Unterversorgung – gemeinsam entscheiden“ bei der AWMF (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften) angemeldet. Die DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) begann auf ihrem Frühjahrskongress im April 2015 eine intensive Pressekampagne mit dem Ziel, für jeden internistischen Schwerpunkt zehn Empfehlungen zur Verhinderung von Über- und Unterversorgung auszusprechen.<sup>10</sup> Als Beispiele wurden benannt: „Verzichten Sie auf bildgebende Untersuchungen bei Rückenschmerzen, die nicht länger als sechs Wochen dauern. Verschreiben Sie keine Antibiotika bei einfachen Atemwegsinfekten. Setzen Sie keine Stents in Herzkranzgefäße ein, wenn keine Durchblutungsstörung vorliegt.“

### Fazit

Es ist sicher zu begrüßen, dass dieses Thema auch in Deutschland breiter diskutiert wird. Noch bei der Vorstellung des Präventionsgesetzes im Sommer 2015 war der Begriff der quartären Prävention (Vermeidung von Überdiagnostik und Überversorgung) den beteiligten Fachleuten weitgehend unbekannt. Wie intensiv eine internistische Fachgesellschaft, die allein auf dem oben genannten Kongress etwa 1.500.000 € an Geldern der Pharmaindustrie einnahm, ernsthaft gegen Übermedialisierung und Überdiagnostik eintreten wird, bleibt abzuwarten. Warten muss man leider auch noch auf die genannte DEGAM-Leitlinie. Einstweilen können Patienten sich auf fünf bewährte Choosing-wisely-Fragen<sup>11</sup> für ein Gespräch zur gemeinsamen Entscheidungsfindung mit Ärzten konzentrieren:

- Brauche ich diesen Test/diese Behandlung wirklich?
- Welche Risiken gibt es?
- Gibt es einfachere/sicherere Verfahren?
- Was passiert, wenn ich nichts tue?
- Gibt es gleichwertige, aber kostengünstigere Verfahren?

DR. MED. UWE POPERT  
SPRECHER DER DEGAM-SEKTION VERSORGUNG  
✓ Interessenkonflikte: keine

### Quellen:

1. Brownlee S. Overtreated: Why Too Much Medicine Is Making Us Sicker and Poorer. 2008 New York, NY: Bloomsbury USA.
2. Gibson R, Singh JP. The Treatment Trap: How the Overuse of Medical Care Is Wrecking Your Health and What You Can Do to Prevent It. 2010 Chicago, Ill: Rowman & Littlefield.
3. Grady D, Redberg RF. Less is more: How less health care can result in better health. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 749–750.
4. Wolfson, D, MHSA; Santa, J, MD, MPH; Slass, L, MA. Engaging Physicians and Consumers in Conversations About Treatment Overuse and Waste: A Short History of the Choosing Wisely Campaign. *Academic Medicine: July 2014; Volume 89, Issue 7: 990–995.*
5. Brody H, MD, PhD. Medicine's Ethical Responsibility for Health Care Reform – The Top Five List. *N Engl J Med* 2010; 362: 283–285; January 28, 2010 DOI: 10.1056/NEJMp0911423.
6. Fisher ES, Bynum JP, Skinner JS. Slowing the growth of health care costs – lessons from regional variation. *N Engl J Med* 2009; 360: 849–52.
7. Sirovich B, Gallagher PM, Wennberg DE, Fisher ES. Discretionary decision making by primary care physicians and the cost of U.S. health care. *Health Aff (Millwood)* 2008; 27: 813–23.
8. <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/01/Choosing-Wisely-Recommendations.pdf>.
9. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/stellungnahmen/pm-dnebm-choosing-wisely-initiative.pdf>.
10. [http://www.dgim.de/portals/pdf/Presse/20150714\\_PM%20DGIM%20Klug%20entscheiden%20Initiative%20F.pdf](http://www.dgim.de/portals/pdf/Presse/20150714_PM%20DGIM%20Klug%20entscheiden%20Initiative%20F.pdf).
11. Choosing Wisely. Five questions to ask your doctor before you get any test, treatment, or procedure. <http://consumerhealthchoices.org/wp-content/uploads/2013/06/>.



## CHOOSING WISELY: DER STAND IN DEUTSCHLAND

### „Schutz vor zu viel und falscher Medizin“

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat sich frühzeitig mit den Empfehlungen der amerikanischen Initiative „Choosing wisely“ beschäftigt. In den DEGAM-Zukunftspositionen heißt es beispielsweise in Position 8: „Hausärztliche Versorgung – der beste Schutz vor zu viel und falscher Medizin“. Die DEGAM-Leitlinien und Sondervoten in Leitlinien anderer Fachgesellschaften fokussieren auf einen rationalen Einsatz von Ressourcen im Gesundheitswesen. So empfiehlt zum Beispiel die DEGAM-Leitlinie Kreuzschmerz, die inzwischen zum großen Teil in der Nationalen Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz aufgegangen ist, weitgehend auf die bildgebende Diagnostik zu verzichten. Generell geht es der DEGAM wie „Choosing wisely“ um evidenzbasierte quartäre Prävention, also die Vermeidung von überflüssiger Diagnostik und Therapie. Deswegen kooperiert die DEGAM bereits seit Längerem mit Fachgesellschaften innerhalb der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie dem Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM).

In den USA ist das Ausmaß an Überversorgung mit medizinischen Leistungen in etlichen Segmenten der Gesellschaft noch erheblich ausgeprägter als in Deutschland. Evidenzbasierte Leitlinien-Zusammenhänge sind dagegen teilweise weniger entwickelt. Der DEGAM genügt darum eine Sammlung von Empfehlungen allein

auf Experten-Ebene nicht. Sie ist derzeit dabei, Empfehlungen auf Grundlage einer systematischen Evidenz-Recherche zu erarbeiten. Zudem geht die DEGAM davon aus, dass es neben Über- auch weiterhin eine gravierende Unterversorgung gibt und dass beides nicht selten miteinander verbunden ist. Darum findet aktuell eine systematische Sichtung aller DEGAM-Empfehlungen in eigenen wie in nationalen Versorgungsleitlinien statt. Die Empfehlungen dieser Leitlinien haben (anders als bei Choosing wisely) einen längeren methodischen Prozess mit systematischer Evidenzrecherche und mehreren Feedbackschleifen durchlaufen. Im Rahmen der DEGAM-Leitlinie „Schutz vor Überversorgung“ werden diese Empfehlungen nach Extraktion erneut Experten zur Bewertung vorgelegt. Sie beurteilen hierbei die Klarheit der Empfehlungen, aber auch deren Relevanz für den Abbau von Über- wie Unterversorgung. Wie bei S3-Leitlinien üblich, wird das Ergebnis einen interdisziplinären Konsentierungsprozess durchlaufen. ■

PROF. DR. MED. MARTIN SCHERER

DR. MED. GÜNTHER EGIDI

✓ Interessenkonflikte: keine

**Im Jahr 2016 wird die erste deutsche S3-Leitlinie zum Abbau von Über- und Unterversorgung erscheinen. Sie ist Bestandteil der AWMF-Initiative „Gemeinsam klug entscheiden“.**





### Ihre Meinung

Wie vermeiden Sie medizinische Über- oder Unterversorgung im Praxisalltag? Wie gehen Sie damit um, dass für sinnvolle Maßnahmen wie ein längeres Aufklärungsgespräch gegenüber einer schnellen medikamentösen Entscheidung oft wenig Zeit besteht? Entscheiden Sie sich manchmal für Therapien oder eine weitergehende Diagnostik – um auf der „sicheren Seite“ zu sein?

Schreiben Sie Ihre Meinung an [petra.bendrich@kvhessen.de](mailto:petra.bendrich@kvhessen.de)

### DIALOG

### Quellen:

1. Choosingwisely.org.
2. The Good Stewardship Working Group: Less Is More; the „Top 5“ Lists in Primary Care. Arch Intern Med. 2011;171 (15): 1385–1390.

## CHOOSING WISELY: DIE UMSETZUNG

# Entscheidung im Praxisalltag

Einfache Listen helfen, den Dialog zwischen Arzt und Patient zu verbessern, mit dem Ziel, unnötige diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu vermeiden. Für die Initiative „Choosing wisely“ haben in den USA führende Fachgesellschaften und Patientenorganisationen zwei Listen erstellt, in denen Ärzte und Laien (Patienten) zum einen leicht recherchieren können, was an Untersuchungen und Therapien überflüssig sein könnte. Zum anderen erfährt man hier auch, wo möglicherweise ein ausführlicheres Gespräch bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung (shared decision making) sinnvoll ist. Die Erklärung, wie Empfehlungen zusammengestellt wurden und welche Quellen ihnen zugrunde liegen, steht am Ende der jeweiligen Übersicht. Auf der Website der Initiative findet man unter [www.choosingwisely.org](http://www.choosingwisely.org) die nach medizinischen Fachbereichen (Ärzte) bzw. Testverfahren/Beschwerden (Patienten) geordneten Listen häufig nutzloser oder auch gefährlicher Maßnahmen. Hier lesen Sie die Top-5-Empfehlungen aus dem Bereich Allgemeinmedizin:

**1. Schicken Sie beim Hexenschuss innerhalb der ersten sechs Wochen keinen Patienten zu bildgebenden Verfahren. Ausnahmen sind schwere oder fortschreitende neurologische Ausfälle oder Erkrankungen wie Osteomyelitis. Gründe:**

- Röntgen, CT oder MRT bei Lumbalbeschwerden innerhalb der ersten sechs Wochen verbessern das Behandlungsergebnis nicht, erhöhen jedoch die Kosten immens.
- Rückenschmerzen zählen zu den häufigsten Vorstellungsgründen in der Praxis des Allgemeinmediziners.

**2. Verschreiben Sie kein Antibiotikum bei akuter Sinusitis. Ausnahme: eitriges Sekretion aus der Nase und Oberkieferbeschwerden oder druckempfindliche Zähne bzw. ein Andauern der Symptome länger als sieben Tage. Gründe:**

- Die meisten Sinusitiden sind viral bedingt und verbessern sich von allein.
- Trotz dieser Empfehlung werden bei über 80 Prozent dieser Patienten in den USA Antibiotika verschrieben (Zahlen für Deutschland sind nicht verfügbar). Die Behandlungskosten in den USA werden auf 5,8 Milliarden Dollar geschätzt.

**3. Veranlassen Sie keine DEXA-Untersuchung auf Osteoporose bei Frauen unter 65 und Männern unter 70 Jahren ohne Risikofaktoren. Grund:**

- DEXA ist nicht sinnvoll (kosteneffektiv) bei jüngeren Patienten mit geringem Frakturrisiko, sondern nur bei älteren Patienten (mit erhöhtem Risiko).

**4. Machen Sie kein jährliches EKG oder kardiovaskuläres Screening bei asymptomatischen Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko. Gründe:**

- Es besteht nur geringe Evidenz für die Reduktion eines koronaren Ereignisses, falls eine KHK bei einem asymptomatischen Patienten mit niedrigem Risiko gefunden wird. Es gibt keine Evidenz dafür, dass das Leben eines asymptomatischen Patienten mit niedrigem koronarem Risiko durch die Diagnose einer Herzkranzgefäßerkrankung verlängert wird.
- Falsch-positive Ergebnisse führen zu unnötigen diagnostischen Eingriffen mit möglichen Komplikationen, Überbehandlungen und Verängstigung des Patienten.
- Mögliche Schädigungen des Patienten durch jährliche routinemäßig durchgeführte Herzkatheter überwiegen die möglichen Vorteile für den Patienten.

**5. Keine Pap-Tests bei Patientinnen unter 21 Jahren oder bei Frauen nach Hysterektomie wegen gutartiger Tumoren. Gründe:**

- Die meisten Dysplasien bei Jugendlichen vor dem 21. Lebensjahr verschwinden spontan. Diese Untersuchung in jungem Alter führt daher zu unnötigen Ängsten und Kosten.
- Pap-Test bei hysterektomierten Frauen verlängert nicht die Überlebenszeit.

Die Informationen sind als Anregungen gedacht. Sie ersetzen selbstverständlich nicht die individuelle Beratung durch den behandelnden Arzt. ■

DR. MED. JOACHIM FESSLER

DR. MED. JOACHIM SEFFRIN

✓ Interessenkonflikte: keine

HEALTH  
CARE



## „Innovationen: Wenn die Statistik besser ist als ...“

Ihr Beitrag ist eine doch ärgerliche Positionierung der NOAK, geht sie doch nicht weniger von marktideologischen Prämissen aus als die Verlautbarungen der Pharmaindustrie. Abhängigkeiten (zwischen behandelnden Ärzten und der Pharmaindustrie, Anm. d. Red.) sind leider in unserem heutigen System die Regel. Die Ausrichtung von Therapien ausschließlich, wie auch in dieser Dokumentation geschehen, an den Behandlungskosten ist das Letzte, was die ärztliche Entscheidung bestimmen sollte. Darüber hinaus werden leider alte Hüte zum wiederholten Male getragen. Mit den Relativprozenten haben wir doch lange gelernt umzugehen. Wir wissen alle, dass die Zahlen beeindruckend richtig gerechnet werden, aber nicht realabsolute Dimensionen widerspiegeln. Marketing bedeutet für den Vermarktenden nun einmal, beeindrucken zu wollen, ob nun mit geschönten Diesellabgaszahlen oder Pharmawirkungen. Aber

zwei Prozent besser sind eben besser in Wirkung und Nebenwirkung. Und hat solches nicht doch Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen wie bei thrombembolischen Ereignissen oder Blutungen – auch und vor allem für jeden Einzelnen? Der Preis der NOAK im Vergleich zum Falithrom ist nun auch nicht der ganze „Preis“ der Therapie, auf der vom Autor vertretenen Linie. Regelmäßige INR-Regulierungsbesuche in der Praxis und die dazugehörigen Laborkosten relativieren da wohl doch ein wenig. Zum Dritten: Sind wir denn nicht Humanmediziner? Ist der Wegfall von jahrzehnte- bzw. lebenslangen Blutentnahmen und damit die Schonung der Venen oder Fingerkuppen, die Vermeidung von deren Verhärtung sowie weniger Arztbesuche im besuchsreichsten Land Europas nicht auch ein wenig Humanisierung im Sinne unserer Berufsbezeichnung? ■

DR. THOMAS DRESCHER, HETTSTEDT

### Stellungnahme

Sehr geehrter Herr Kollege Drescher,

es tut mir leid, dass der Artikel nicht in allen Punkten Ihrer Meinung entspricht. Im Gegensatz zu Ihrem Brief lag der Schwerpunkt meines Beitrags aber nicht auf konkreten Kostenüberlegungen. Kostengründe allein dürfen – meine volle Zustimmung – das ärztliche Handeln nicht in falscher Weise beeinflussen. Vielmehr sollte der Artikel einmal mehr dafür sensibilisieren, wie offensichtlich die Werbebotschaften mancher Hersteller von der Realität der Studienergebnisse abweichen. Leider ist dies heute allzu häufig. Meist werden – Sie schreiben es selbst – mittels statistischer Kniffe die Ergebnisse geschönt. In schlimmeren Fällen aber wird sogar die Stan-

dardtherapie über das Instrument der „schwachen Vergleichsgruppe“ systematisch benachteiligt. Der Beitrag zeigte dies am Beispiel eines direkten Antikoagulans (DOAK). Dass die Wahl auf Apixaban fiel, ist ein der aktuellen Studienlage geschuldeter Zufall. Ständig erscheinen neue Medikamente, die nur marginale Vorteile gegenüber den bewährten Therapiestandards haben. Diese Scheininnovationen verfehlen das Ziel, Therapien relevant wirksamer, sicherer und verträglicher zu machen. Natürlich können eingesparte Laborkontrollen den geschundenen Armbeugen im Einzelfall guttun. Verspätet erkannte Nierenschwächen könnten dieses Ziel allerdings auch gefährden. ■

DR. STEFAN GRENZ, KÖNIGSTEIN



## SCHREIBEN SIE UNS!

Zuschriften bitte per E-Mail oder Post an:

petra.bendrich@kvhessen.de  
Kassenärztliche Vereinigung Hessen,  
Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt

Die KVH aktuell-Redaktion freut sich über Ihre Statements, behält sich aber die Veröffentlichung und das Recht der Kürzung vor. Außerdem bitten wir darum, mögliche Interessenkonflikte offenzulegen.

## LESERBRIEF ZUM BEITRAG AUS KVH AKTUELL 2/15

## „Ohne Impfung in Kita und Schule ...“

Sehr geehrte Damen und Herren,  
mit Interesse habe ich den – leider sehr tendenziösen bzw. einseitigen – Artikel zum Thema Masern von Herrn Dr. Bausch gelesen. Leider beleuchtet der gesamte Artikel nur die eine Seite der Problematik, interessanterweise die Seite der Pharmaindustrie. Die Nebenwirkungen der Impfung werden überhaupt nicht angesprochen. Und dann

wird am Ende des Artikels auch noch behauptet, dass es keine Interessenkonflikte gäbe. Zudem erklärt Herr Dr. Bausch nicht, warum es in Berlin zum Ausbruch der Masern kommen konnte, obwohl dort nach seinen Zahlen die „Impfquote“ bei 96,0 Prozent liegt. Schade für Ihren sonst sehr guten Informationsdienst! ■

DR. BERND WIESNER, CHEMNITZ

**Stellungnahme**

Mein Appell in KVH aktuell 2/2015 ist das klare Bekenntnis eines Kinderarztes zur Masernimpfung. Bezüglich der Frage der Impfnebenwirkungen, die von mir wegen der sehr seltenen Ereignisse nicht angesprochen wurden: Hier sei die Lektüre des „Nationalen Impfplans“ in Deutschland empfohlen (Nationaler Impfplan, 1. Januar 2012, Bezugsquellen BMG oder RKI, Berlin). Daraus wenige einschlägige Zitate: „Grundsätzlich sind Impfstoffe sehr sicher.“ „Wie bei anderen Arzneimitteln auch können unerwünschte Wirkungen auftreten.“ „In seltenen oder sehr seltenen Fällen können auch schwerwiegende Folgen auftreten. Immer aber sind sie weitaus seltener als im Falle der durch die Impfung verhüteten Erkrankung.“ Dass ich mit

meiner Forderung nach einer Impfpflicht für Kinder, die ungeimpft in Kindertagesstätten und Schulen gehen und damit andere infizieren können, Widerstand provoziere, ist gewollt. Die Gesundheit vieler Menschen durch Impfungen zu schützen, ist ärztlicher Auftrag. Allerdings gehe ich von der Erfahrung in der Praxis aus, dass sich eingefleischte Impfgegner nicht von fachlichen, wissenschaftlich belegten Argumenten umstimmen lassen. Da Masern immer nur von ungeimpften Erkrankten ausgehen, die andere Ungeimpfte infizieren, ist die Frage nach dem eigentlichen „Verursacher“, etwa des Ausbruchs in Berlin, meist schwer zu klären und zudem von untergeordneter Relevanz. ■

DR. JÜRGEN BAUSCH, KV HESSEN

**IMPRESSUM****Herausgeber und verantwortlich für die Inhalte:**

Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt  
petra.bendrich@kvhessen.de | Tel.: 069 79502-580 | www.kvhessen.de

**Redaktionsstab:**

Dr. med. Joachim Fessler (verantw.), Dr. med. Christian Albrecht, Petra Bendrich, Dr. med. Klaus Ehrenthal, Dr. med. Margareta Frank-Doss, Dr. med. Jan Geldmacher, Dr. med. Harald Herholz, Klaus Hollmann, Dr. med. Günter Hopf, Dr. med. Wolfgang LangHeinrich, Dr. med. Alexander Liesenfeld, Dr. med. Uwe Popert, Karl Matthias Roth, Dr. med. Joachim Seffrin, Dr. med. Gert Vetter, Dr. med. Michael Viapiano, Dr. med. Jutta Witzke-Gross

**Wissenschaftlicher Beirat:**

Prof. Dr. med. Ferdinand Gerlach, Institut für Allgemeinmedizin der Universität Frankfurt; Prof. Dr. med. Sebastian Harder, Institut für klinische Pharmakologie der Universität Frankfurt

Die von Mitgliedern der Redaktion oder des Beirats gekennzeichneten Berichte und Kommentare sind redaktionseigene Beiträge; darin zum Ausdruck gebrachte Meinungen entsprechen der Auffassung des Herausgebers. Mit anderen als redaktionseigenen Signa oder mit Verfassernamen gekennzeichnete Beiträge geben die Auffassung der Verfasser wieder und decken sich nicht zwangsläufig mit der Auffassung des Herausgebers. Sie dienen der umfassenden Meinungsbildung. Die Redaktion behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Veröffentlichung berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Wie alle anderen Wissenschaften sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere, was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in dieser Ausgabe des Magazins eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor und Herausgeber große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung des Magazins entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Herausgeber jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

**Verlag:**

wdv Gesellschaft für Medien mbH & Co. OHG, Siemensstraße 6, 61352 Bad Homburg. Objektleitung: Karin Oettel; Redaktionskoordination: Dr. med. Detlef v. Meien-Vogeler; freie Mitarbeit: Dr. phil. nat. Andreas Häckel, Gestaltung: Steffen Klein, Udo Schankat; Bildredaktion: Corinna Gab; Herstellung: Dieter Kempfiak; Vertrieb: Brigitte Hoemberg

**Bildnachweise:** Kage-Mikrofotografie – dock-stock (1), wdv – Oana Szekely (2), vectorscore – Fotolia (I), Gesundheitsamt Frankfurt am Main (III, IV), Getty Images – Janine Wiedel (V), SDR P. MARAZZI/SCIENCE PHOTO LIBRARY – Agentur Focus (VI), Getty Images – Universal Images Group (VII), Nadim Cassir (VIII), everythingpossible – Fotolia (4–5), sumkinn – Fotolia (6–9), thostr – Fotolia (21), Getty Images – pop\_jop (24–28), istockphoto – Pingwin (17), BVMed. (29), pxtumz88 – Fotolia (30–33), istockphoto – edge69 (30), istockphoto – Lubushka (30).

**Redaktionsschluss: 02.11.2015**



Wenn Sie diese Ausgabe von KVH aktuell auch auf Ihrem Smartphone oder Tablet lesen möchten, scannen Sie einfach den QR-Code. Sie kommen damit auf unsere Homepage [kvhessen.de](http://kvhessen.de).



[kvh.link/1504014](http://kvh.link/1504014)

INTERNET

# Ohrenschmerzen

## Kurzversion

### Definition und Ursachen

Ohrenschmerzen können lokal aus dem äußeren Ohr oder Mittelohr herrühren (z. B. akute Entzündung, traumatische Trommelfellperforation, Gehörgangsverletzung) oder weitergeleitete bzw. ausstrahlende Schmerzen sein (z. B. Tonsillitis, Kiefergelenksarthrose, Tonsillenkarzinom).

### Übersicht über die häufigsten Ursachen von Ohrenschmerzen

Säuglinge und Kinder	Jugendliche	Erwachsene	Ältere Erwachsene
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otitis media acuta</li> <li>• Fremdkörper im äußeren Gehörgang (z. B. Murmeln)</li> <li>• Parotitis (Mumps)</li> <li>• Pharyngitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otitis externa (v. a. im Sommer)</li> <li>• Tonsillitis</li> <li>• Trauma</li> <li>• Weisheitszähne</li> <li>• Fremdkörper im äußeren Gehörgang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otitis externa</li> <li>• Kiefergelenksarthropathie</li> <li>• Zervikalneuralgien</li> <li>• Paukenerguss</li> <li>• Trigeminusneuralgien</li> <li>• kariöse Backenzähne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Furunkel im Gehörgang</li> <li>• Zoster oticus</li> <li>• Zahnschäden, Kieferentzündung</li> <li>• maligne Tumore</li> <li>• Pharynxkarzinome</li> </ul>

### Abwendbar gefährliche Verläufe – spezifische Probleme

! Übersehen seltener anderer gefährlicher Ursachen (als Otitis)

! Bei Otitis media acuta (AOM):

- seltene Komplikationen wie Mastoiditis (Rötung retroaurikulär, abstehende Ohrmuschel), Mastoidabszess, Meningitis, Innenohrbeteiligung (Labyrinthitis), Fazialisparese
- sehr seltene Komplikationen wie intrakranieller Abszess, Empyem, Thrombose o. Ä.
- Antibiotika-Gabe verhindert Komplikationen nicht

! Länger anhaltende Hörminderung und evtl. dadurch bedingte Sprachentwicklungsverzögerung

### Hausärztliche Diagnostik

	Säuglinge und Kleinkinder	Ältere Kinder, Jugendliche, Erwachsene
Anamnese	Dauer, Stärke, Verlauf der Symptome, vorangehender Infekt, bereits unter antibiotischer Behandlung, frühere Episoden von Otitiden Grunderkrankung (Diabetes mellitus, HIV etc.)	Dauer, Stärke, Verlauf der Symptome, vorangehender Infekt, wiederholte Schwimmbadbesuche, Hauterkrankung Vorangehende OP im HNO-Bereich Grunderkrankung (Immunsuppression etc.)
Untersuchung	Ganzkörperlich orientiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspektion beider Ohren</li> <li>• Inspektion des Rachens (Tonsillitis, Polyp)</li> </ul>	Symptomorientiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspektion beider Ohren</li> <li>• Inspektion des Rachens</li> <li>• Gesichts-/Kieferknochen</li> <li>• Tragusdruckschmerz (ja = v. a. Otitis externa, nein = v. a. Otitis media acuta)</li> </ul>
Otoskopie	Beurteilung des Trommelfells: verfärbt oder matt, vorgewölbt (AOM) oder retrahiert (Seromukotympanon), Flüssigkeitsspiegel, Erguss	

Autoren:

H. M. Mühlenfeld,  
H.-O. Wagner,  
M. Beyer

Konzeption und wissenschaftliche

Redaktion: M. Scherer,  
C. Muche-Borowski,  
A. Wollny

DEGAM-Geschäftsstelle  
Leitlinien

c/o Institut für  
Allgemeinmedizin  
Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
degam-leitlinien.de

DEGAM-Leitlinien  
Hilfen für eine gute  
Medizin

Stand 2014 © DEGAM



Hier finden Sie die  
Kurzversion der  
DEGAM-Leitlinie  
Ohrenschmerzen mit  
Empfehlungen zu  
Diagnostik und Therapie.



[kvh.link/1504016](https://kvh.link/1504016)

INFO



Deutsche Gesellschaft für  
Allgemeinmedizin und Familienmedizin

## Diagnose einer Otitis media acuta (AOM)

- Verlauf: plötzlich einsetzende, heftige Ohrenscherzen
- Infektion der oberen Atemwege, Fieber, Reizbarkeit, Hinfassen zum Ohr
- Trommelfellentzündung, -perforation, Erguss

## Therapie einer Otitis media acuta

80 % der akuten Mittelohrentzündungen heilen spontan ohne Antibiotika (AB) ab!

### Die folgenden Empfehlungen gelten NICHT für:

- Säuglinge (bis 6 Monate) > Überweisung an die Pädiatrie!
- kranke Kinder (6–24 Monate) mit anhaltendem Fieber, Erbrechen, eingeschränktem Allgemeinzustand > stationäre Einweisung (Pädiatrie)!
- sehr kranke Kinder (ab 2 Jahren) mit hohem Fieber, septischem Zustand, persistierendem Erbrechen, Meningismus, Krampfanfällen, akuter Fazialisparese etc. > stationäre Einweisung (Pädiatrie)!
- Kinder unter Immunsuppression, mit früheren Komplikationen bei AOM, Grunderkrankungen etc. > Überweisung an HNO oder Pädiatrie!

Wenig kranke Kinder (6–24 Monate)	Kinder ab 2 Jahre
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenig ausgeprägte Krankheitssymptome</li> <li>• Gute Überwachung</li> <li>• Zunächst keine AB, wenn Wiedervorstellung nach 24 h gewährleistet</li> <li>• Analgesie mit Paracetamol bis max. 60 mg/kgKG/d (verteilt auf 3–4 x 10–15 mg/kgKG) oder Ibuprofen bis max. 20–30 mg/kgKG/d (verteilt auf 3–4 Gaben/d)</li> </ul> <p>Alternativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Wahl: Amoxicillin 50 mg/kgKG/d (2–3 Einzeldosen) über 7 Tage</li> <li>• 2. Wahl: orales Cephalosporin der 2. Generation: z. B. Cefuroximaxetil 20–30 mg/kgKG/d für 5–10 d</li> </ul> <p>Bei Vorliegen von Allergien gegen Penicilline/Cephalosporine Makrolid: z. B. Erythromycin über 7 Tage</p>	<p>Symptomatisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Schonung</li> <li>• Flüssigkeit!</li> <li>• Analgesie mit Paracetamol bis max. 60 mg/kgKG/d (verteilt auf 3–4 x 10–15 mg/kgKG) oder Ibuprofen bis max. 20–30 mg/kgKG/d (verteilt auf 3–4 Gaben/d)</li> <li>• Keine sofortige Antibiotikatherapie, Abwarten für 24–48 h gerechtfertigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufklärung der Eltern (Kooperation!)</li> <li>- Beobachtung des Kindes</li> <li>- Aushändigen eines AB-Rezepts in Reserve; wenn möglich, 48 h vor Einlösung abwarten, bei Verschlechterung früher</li> <li>- Bei hohem Fieber/Erbrechen sofortige Antibiotikatherapie erwägen</li> </ul> </li> </ul>
<p>Keine Besserung/Verschlechterung nach 24 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prüfen der Diagnose</li> <li>• Beginn der antibiotischen Therapie (s. o.) und ggf. Überweisung an die Pädiatrie</li> <li>• Bei bereits erfolgter Behandlung Einweisung in die Klinik!</li> </ul>	<p>Keine Besserung/Verschlechterung nach 48 h: antibiotische Therapie (s. o.)</p>

### Nachuntersuchung bei:

- Hörminderung nach 3 Monaten durch persistierenden Erguss > HNO (50 % der Kinder mit AOM haben nach 1 Monat noch Erguss > Übergang in Seromukotympanon möglich)

### Prävention von AOM, rezidivierenden Otitiden, Seromukotympanon

- Vermeiden von Risikofaktoren wie Rauchexposition, Schnuller, Saugflasche etc.
- Stillen wirkt hingegen protektiv. Zu möglichen Impfungen gibt es keine klare Empfehlung.