

ALLGEMEINMEDIZIN

Leitfaden für Famulatur, AM-Seminar, KPJ und Turnus
Herausgegeben von der Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin

mit Beiträgen von

Herbert Bachler
Inge Csaki-Dürr
Christoph Fischer
Lisa Fischer
Manfred Herold
Michael Knoflach
Markus Kröll
Peter Kufner

Peter Loidl
Robert Lugmayr
Christoph Pechlaner
Johanna Schirmer
Arne Scholtz
Andrea Siebenhofer
Artur Wechselberger
Georg Wietzorrek

Impressum

3. Auflage

Auflagenzahl 1050

Erscheinungsjahr 2011

Erscheinungsort Innsbruck

1. Auflage 2007 - 1000 Stück

2. Auflage 2010 - 500 Stück

Herausgeber: Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin (TGAM)

Für Druck und Inhalt verantwortlich:

Dr. Herbert Bachler Präsident der TGAM und Dr. Christoph Fischer

© Informationen zum Urheberrecht:

Dieser Leitfaden wird den Studierenden der Medizinischen Universität Innsbruck für das Seminar der Allgemeinmedizin und das Klinisch-Praktische Jahr von der Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin kostenlos zur Verfügung gestellt.

Die Herausgeber gestatten den Nachdruck ausschließlich zu privaten Zwecken, ansonsten gilt das österreichische Urheberrechtsgesetz.

Das Taschenbuch steht unter oben genannten Bedingungen auch zum download als PDF unter www.tgam.at zur Verfügung.

Interessierten senden wir das Taschenbuch gegen einen Unkostenbeitrag von 15 € inkl. Porto zu. Bestellungen an office@tgam.at

Wichtiger Hinweis:

Dieses Buch wurde nach dem aktuellen Wissenstand sorgfältig erarbeitet. Dennoch erfolgen alle Angaben ohne Gewähr. Die Herausgeber und Autoren haften nicht für eventuelle Nachteile oder Schäden, die aus im Buch gemachten praktischen Hinweisen resultieren. Die in diesem Buch publizierten Ratschläge ersetzen nicht die Untersuchung und Betreuung durch einen Arzt.

Um der deutschen Sprache willen benutzen wir geschlechtsneutrale Bezeichnungen.

Vorwort

Geschätzte Kolleginnen und Kollegen,

die Medizinische Universität Innsbruck ist österreichweit Vorreiter in der Gestaltung des Klinisch-Praktischen Jahres. Sie hat damit – nicht zuletzt auch mit der Einbindung der Allgemeinmedizin – einen wichtigen Schritt in Richtung Approbation mit Studienabschluss gesetzt. So leistet Innsbruck einen wertvollen Beitrag, damit Österreich endlich der Aufforderung der EU zu Verkürzung der ärztlichen Grundausbildung nachkommen kann. Diese fordert nämlich seit Jahren einen Abschluss der ärztlichen Grundausbildung zu einem früheren Zeitpunkt als erst mit Ende der Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin oder zum Facharzt eines Sonderfaches. Derzeit liegt ein Vorschlag der Republik Österreich vor, den Abschluss des Medizinstudiums einer österreichischen Medizinischen Universität in den Anhang 5.1.1 der RL 2005/36/EG als Abschluss der ärztlichen Grundausbildung aufzunehmen. Auch wenn damit die Approbation nur außerhalb Österreichs gültig sein soll, ist es dennoch eine Anerkennung des erhöhten Stellenwertes der praktischen Ausbildung, welche die seit 2002 gültige Studienordnung fordert und möglich macht. Damit ist ein erster Schritt gesetzt, auch in Österreich einen früheren Berufsabschluss, wie er in vielen Europäischen Staaten schon Standard ist, zu etablieren. Der inländischen Einschränkung des *jus migrandi*, wie die Approbation Österreichischer Studienabsolventen im EU-Ausland genannt wird, wird kurz über lang sicher auch ein *jus practicandi* innerhalb unserer Alpenrepublik folgen.

Damit wäre erreicht, dass auch das österreichische Medizinstudium mit einem Berufsabschluss endet und jede Diskriminierung in der postpromotionellen Ausbildung und in der freien Niederlassung vorbei ist.

Ähnlich säumig wie mit der Berufsanerkennung für Studienende ist Österreich mit der Weiterentwicklung der Ausbildung zum Allgemeinmediziner. Es klingt wie ein Hohn auf die Fortschritte der medizinischen Wissenschaft, wenn im umfangreichsten Fachgebiet – eben der Allgemeinmedizin, noch immer nach einem Curriculum aus den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts ausgebildet wird. Nachdem aber die aktiven Allgemeinmediziner dem derzeitigen Stand der Wissenschaft entsprechend arbeiten wollen und müssen, haben sie nur die Alternative das, was ihnen die Turnusausbildung vorenthält unter erschwerten Bedingungen im Anschluss an die postpromotionelle Ausbildung und auf eigene Kosten zu erlernen. Deshalb ist es höchste Zeit die postpromotionelle Ausbildung der Allgemeinmediziner internationalen Standards anzupassen und nach fünf Jahren mit dem Facharzt für Allgemeinmedizin abzuschließen. Eine Entwicklung, die schon mehr als die Hälfte der EU-Staaten erfolgreich hinter sich gebracht hat.

Wenn auch noch nicht abschätzbar ist, wie lange dieser Prozess dauern wird, so ist evident, dass mit dem KPJ der richtige Weg zu einem frühen Patientenkontakt und damit zu einer deutlichen Verbesserung der praktischen Ausbildung beschritten wurde.

Ich hoffe, dass auch dieser Leitfaden zur Erreichung dieses wichtigen Ziels beitragen kann.

Mit kollegialen Grüßen

Artur Wechselberger
Präsident der Ärztekammer für Tirol

Werte Studierende, wert Kolleginnen und Kollegen unserer Zukunft!

Ärztammerpräsident Dr. Wechselberger schildert in seinem Vorwort eindrucksvoll die Rolle der Allgemeinmedizin im Curriculum der Humanmedizin an der MUI, die Problematik der Approbation und der postpromotionellen Ausbildung mit all ihren Schwierigkeiten. Dem ist nichts hinzuzufügen!

Seit mehr als 10 Jahren ist die Allgemeinmedizin im Curriculum an der MUI integriert:

- Vorlesungen in den Semestern 1 – 4, begleitend zum Lernstoff der beteiligten Fächer.
- 4 Wochen Lehre in zahlreichen akkreditierten universitären Lehrpraxen, verstreut über Österreich und Südtirol, im KPJ (Klinisch-Praktisches Jahr).

Die Bemühungen der beteiligten Allgemeinmediziner sind sehr groß, leider fehlt noch die Institutionalisierung des Faches an der MU.

Um trotzdem den bestmöglichen und für alle Studierenden gleichwertigen aktuellen Lehrinhalt zu gewährleisten (in jeder Lehrpraxis werden Probleme individuell zu lösen versucht), steht Ihnen der Leitaden für das KPJ (auch online) zur Verfügung.

Die Auswahl der Themen orientierte sich an jenen Fragen mit denen wir tagtäglich in unseren Praxen zu tun haben. Sie wurden von den Einzelautoren über Jahre zusammengetragen und nun, 2011, zur 3. Ausgabe als Taschenbuch zusammengestellt.

Vieles finden Sie natürlich in verschiedenen Lehrbüchern, Skripten und Leitlinien, im „Leitaden“ finden Sie wichtige Themen zusammengefasst, geeignet für das AM-Seminar, das KPJ, den Turnus und als Nachschlagewerk für später.

Hon. Prof. MR Dr. Peter Kufner

Leiter der Einheit Allgemeinmedizin an der MUI

Die Mitarbeiter an dieser Auflage

Herbert Bachler	Allgemeinmediziner/Psychotherapeut	Innsbruck
Inge Csaki-Dürr	Allgemeinmedizin	Innsbruck
Christoph Fischer	Allgemeinmedizin	Sistrans
Lisa Fischer	Turnusärztin	Sistrans
Manfred Herold	Rheumatologe	Innsbruck / MUI
Michael Knoflach	Neurologe	Innsbruck / MUI
Markus Kröll	Turnusarzt	Linz
Peter Kufner	Allgemeinmedizin	Innsbruck / MUI
Peter Loidl	Mikrobiologe	Innsbruck / MUI
Robert Lugmayr	Assistentsarzt	Innsbruck
Christoph Pechlaner	Internist	Innsbruck / MUI

Johanna Schirmer	Allgemeinmedizinerin	Innsbruck
Arne Scholtz	HNO-Arzt	Innsbruck / MUI
Andrea Siebenhofer	Internistin	Frankfurt/ MU Graz
Artur Wechselberger	Allgemeinmediziner	Innsbruck
Georg Wietzorrek	klinischer Pharmakologe	Innsbruck / MUI

Präparate-Index

Zu den besprochenen Präparaten finden Sie unter dem generischen oder Handels-Namen mehr als 400 Einträge im Stichwortverzeichnis. Damit hoffen wir Ihnen ein sehr universelles Nachschlagewerk in die Hand zu geben. Zur einfacheren Handhabung geben wir bei Medikamenten auch Handelsnamen an – das soll keineswegs als Empfehlung gelten! Der Übersicht halber beschränken wir uns auf so genannte „Leitsubstanzen“.

Danksagung

Mit freundlicher Genehmigung des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger haben wir aus den Schriftreihen: „Arznei & Vernunft“, „Therapie Aktiv“, „EB-HVB“ und den als Handbuch veröffentlichten „Wissenschaftlichen Grundlagen zur Vorsorgeuntersuchung neu“ zahlreiche Textstellen, Tabellen und Grafiken übernommen. Arznei & Vernunft (A&V) ist ein zwischen dem Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger, der Österreichischen Ärztekammer, der Pharmaindustrie und den zuständigen Fachgesellschaften ausgehandelter Kompromiss. Die von uns auszugsweise übernommenen A&V-Leitlinien mit einem Gesamtumfang von 480 A4 Seiten wurden von 65 Experten, darunter den drei Innsbrucker Professoren W. Fleischacker, R. Gasser und J. Patsch erarbeitet. „Therapie Aktiv“ und das Handbuch „Vorsorgeuntersuchung neu“ sind im Auftrage des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger erstellte Leitlinien mit höchsten Ansprüchen an die EBM. Die insgesamt 290 Seiten umfassenden Publikationen stützen ihre Aussagen auf 480 Literaturzitate. Besonders beim Kapitel Krebsfrüherkennung haben wir bewusst die Publikation des Hauptverbandes sehr ausführlich, größtenteils wörtlich zitiert, steht die geübte Praxis hier doch manchmal deutlich im Widerspruch zu den wissenschaftlichen Empfehlungen (z.B. PSA-Screening). Unser Dank gilt Gottfried Endl, der im Hauptverband für die EBM-Leitlinien verantwortlich ist. Wir danken auch Redaktion und Verlag des Arzneitelegramms, die und den Nachdruck einzelner Artikel freundlich gestattet haben.

Ganz besonderes danken wir Hans Winkler und Andrea Siebenhofer, die uns in die spannende Welt der EBM eingeführt haben. Ohne ihr Hilfe wäre dieser Leitfaden nie entstanden.

Die Herausgeber sind für jede Kritik oder Anregung sowie neue Themenempfehlungen dankbar (Zuschrift an die Mailadressen) und hoffen, dass Sie mit dem „Leitfaden“ zufrieden sind und ein Buch auch für Ihre Zukunft in den Händen halten. Wir wünschen Ihnen zum Studienabschluss viel Erfolg!

Dr. Herbert Bachler
bachler@tgam.at

Dr. Christoph Fischer
fischer@tgam.at

Inhaltsverzeichnis

Impressum.....	2		64
Vorwort.....	3	Kopfschmerz mit potentiell gefährlichem Verlauf.....	64
Infekte in der AM-Praxis	11	Hätten Sie das erkannt?.....	65
Angina tonsillaris.....	11	Cyclic Vomiting Syndrome (CVS)	66
TGAM-Streptokokkenstudie.....	15	Magen-Darm-Erkrankungen.....	67
Konjunktivitis bei Kindern.....	24	Gastritis und Refluxbeschwerden.....	67
Akute Bronchitis.....	25		69
.....	26	Funktionelle Dyspepsie.....	70
.....	26		72
Subglottische Laryngitis oder supraglottische Laryngitis?.....	27	Magentherapeutika Übersicht und Bewertung	73
COPD Exacerbation.....	28		73
Pneumonie.....	28	Akute Durchfälle	78
Pneumonie Letalitäts-Risiko	31	Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC).....	79
Stellenwert von Lungen-Auskultation und Perkussion.....	31	Probiotika.....	83
Harnwegsinfekte.....	32	Probiotika bei Antibiotikagabe.....	83
TGAM-Studie: „Antibiotikatherapie der akuten Zystitis“.....	33	Probiotika bei akuter Diarrhoe.....	83
Hautinfektionen.....	35	Probiotika bei akuter Pankreatitis.....	83
Lyme-Borreliose.....	35	Probiotika gegen Vaginal-Soor.....	83
Endokarditisprophylaxe.....	36	Lactobacillus GG bei atopischer Dermatitis.....	84
Influenza.....	37	Probiotika in Säuglingsnahrung.....	84
“Die Schweinegrippe”.....	41	Anwendung beim Gesunden.....	84
Stellenwert der IgG und IgM		Reizdarmsyndrom.....	85
Antikörpermessung bei Infekten.....	42	Häufige Erkrankungen des Bewegungsapparates	88
Stellenwert der CRP-Messung bei Infekten	42		88
HIV-Infektionen in der Allgemeinmedizin.....	44	Carpaltunnel-Syndrom (CTS).....	88
Asthma.....	49	Rizarthrose (Arthrose des Daumensattelgelenkes)	88
Asthma beim Erwachsenen.....	49	Epicondylitis lateralis (Tennisellbogen).....	89
.....	50	Schmerzhafte Bewegungseinschränkung im Schultergelenk.....	90
Asthma beim Kind.....	51	Subluxatio supinatoria tali	91
Hustenvariante des Asthmas.....	55	Hallux valgus Operation versus Orthese.....	91
.....	55		91
COPD	56	Gicht	92
Abgrenzung COPD und Asthma.....	56	Verringern Hüftprotektoren das Risiko von Schenkelhals und Beckenbrüchen?.....	93
Risikogruppen.....	57	Metaanalyse.....	93
.....	57	☺ Nützen Orthopädische Einlagen?.....	93
Tabelle zur Bestimmung des rechnerischen Lungenalters	58		93
Therapie.....	59	Cervicalsyndrom.....	94
Lungenfibrose.....	62	Beschleunigungstrauma der Halswirbelsäule	97
Diagnosestellung.....	62		97
Exogene Lungenfibrose	62	Wer beweisen muss, dass er krank ist, kann nicht gesund werden.....	98
Exogen allergische Lungenfibrose.....	62		99
Idiopathische Lungenfibrose.....	62	Kreuzschmerz (Lumbalgie).....	100
Kopfschmerz.....	63		
Kopfschmerzen nach epiduraler Infiltration	64		

Orientierungstabelle radikuläre Symptomatik	Substanzen.....	142
.....	Hypertensive Krise, hypertensiver Notfall	147
Therapie der Lumbalgie.....	Kardiovaskuläre Prävention.....	148
NSAR-Therapie.....	Management des Cholesterins.....	148
Metamizol (Novalgin®).....	Diät zur kardiovaskulären Prävention	148
M. Piriformis Syndrom.....	Fischöl.....	149
Beinschmerz bei Vertebrostenose.....	trans-Fettsäuren.....	149
Beinschmerz bei peripherer arterieller	Antioxidantien Vitamin C, E, β -Karotin....	149
Verschlusskrankheit (paVK)	Homozystein.....	150
Knie-Status.....	Erhöht Kalzium das kardiovaskuläre Risiko?	150
Stellenwert von NSAR bei Kniearthrose....		150
Bone Bruise.....	Gewichtsreduktion bei gesunden	
M. Sudeck.....	Übergewichtigen.....	151
Morbus Ahlbäck.....	Cholesterinsenkung mit Medikamenten....	154
Rheumatische Erkrankungen auf einen Blick. 121	New Zealand Risk Scale	155
Arthritis oder Arthrose?.....	Welches Statin?.....	155
Rheuma-Basistherapeutika.....	NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT)..	157
Fibromyalgie.....	Diabetes Typ2.....	158
Definition.....	Diagnosestellung.....	158
Therapie.....	Therapeutischer Stufenplan.....	158
Osteoporose.....	Der Nutzen der Blutdrucksenkung ist der	
Calcium und Vitamin D.....	strikten Blutzuckersenkung weit überlegen	159
Vermeidung des Verlustes an Knochendichte		159
.....	Diskussion zum HbA1C-Zielwert.....	160
Vom Waschmittel zum Medikament:	ACCORD UND ADVANCE	
Bisphosphonate.....	... zur Nutzen-Schaden-Bilanz der normnahen	
Strontiumranelat	Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetes	161
Teriparatide.....		161
Hormonersatztherapie.....	Altersabhängiger Blutzuckerzielwert.....	162
Raloxifen	Lipidtherapie bei Diabetikern.....	163
Vitamin D nützt nicht nur bei Osteoporose 132	Strukturierte Patientenschulung.....	164
Vitamin-D und Krebs.....	Wirksamkeitsbewertung der Antidiabetika	164
Vitamin-D und Herzversagen.....	Internistische Akutfälle in der Praxis.....	169
Vitamin D und Nierenversagen.....	Thoraxschmerz.....	169
Vitamin D und Infekte.....	Tachykardie.....	170
Vitamin-D Substitution oder Sonnenbad?... 134	Torsade de pointes (TdP).....	171
Vitamin D, Sonne und Melanom.....	Lungenödem.....	173
Knorpelschutzpräparate.....	Elektrolytstörungen.....	174
Therapie der arteriellen Hypertonie.....		175
Häufige Erkrankungen, die zu Hypertonie	Pankreatitis.....	176
führen.....	Gallenkolik.....	176
Blutdruckmessung.....	Nierenkolik.....	176
RR-Selbstmanagement.....	Vorhofflimmern.....	177
30/7 Regel.....	Ursachen.....	177
Therapiebeginn.....	„Lone Atrial Fibrillation“	177
Lifestyle Modifikation.....	Medikamentöse Kardioversion.....	177
Therapeutischer Stufenplan.....	Rhythmuskontrolle.....	177
Therapieziel.....	Frequenzkontrolle.....	179
Auswahl der Substanzen.....	Kein gesicherter Vorteil für die	
Kombinationstherapie.....	Rhythmuskontrolle.....	179

Für Frequenzkontrolle spricht.....	179	Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern.....	204
Für Rhythmuskontrolle spricht.....	179	Perioperatives Management bei oraler	
Behandlung des ischämischen Schlaganfalls... 180		Antikoagulation.....	208
Akuttherapie des akuten ischämischen		Plättchenaggregationshemmer	209
Schlaganfalls:.....	180	Prasugrel (Efient®).....	210
Sekundärprevention nach ischämischem		Präoperative Voruntersuchungen und	
Schlaganfall (post-akut Phase).....	181	Risikoevaluation.....	211
Therapie der Herzinsuffizienz.....	182	Schwindel	215
.....	182	Übersichtstabelle.....	215
Stufentherapie nach ACC/AHA.....	183	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel	
Obligate therapiebegleitende Maßnahmen .	184	(BPPV).....	216
Absetzen schädlicher Medikamente.....	184	Neuropathia vestibularis (NV).....	217
ACE-Hemmer und β -Blocker: 8 Fliegen mit 2		Morbus Menière (MM).....	218
Klappen.....	185	Schwannom des Nervus vestibularis (VS)	
ACE-Hemmer	185	fälschlich auch Akustikusneurinom	219
Sartane (Angiotensin II-Antagonisten).....	187	Chronische beidseitige vestibuläre	
β -Blocker.....	188	Insuffizienz.....	219
Amlodipin.....	189	Normaldruckhydrozephalus.....	220
Digitalis.....	189	Hirnstamm- und Kleinhirnininfarkt.....	220
Diuretika.....	190	Kinetose.....	221
Bestimmung des Therapieerfolges.....	190	Phobischer Schwindel	221
Therapieresistente Herzinsuffizienz.....	190	Schwindel internistischer Genese.....	222
Niereninsuffizienz.....	191	Essentieller Tremor.....	223
Entgleisungen des Wasser- und		Nutzenrisikobewertung der Präparate zu	
Elektrolythaushaltes (in Folge der		Empfängnisverhütung.....	225
Einschränkung der renalen Reserve)	191	Ovulationshemmer und Thromboserisiko.	225
Nur Serum-Kreatinin bestimmen?.....	191	Inzidenz venöser Thrombosen	225
Stadien der chronischen Niereninsuffizienz		Ovulationshemmer und Karzinomrisiko. .	226
.....	192	Gestagene der 2. Generation	226
Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate		Gestagene der 3. Generation: Gestoden und	
(GFR)	192	Desogestrel.....	227
MDRD-Formel.....	192	Gestagene mit antiandrogener Wirkung....	227
Medikamente bei chronischer		Chlormadinonacetat (CMA)	227
Niereninsuffizienz.....	193	Drospirenon (DRSP).....	228
Schädliche Medikamente	194	Cyproteronacetat.....	229
Akutes Nierenversagen.....	195	Andere Applikationsformen.....	230
Tabelle Glomeruläre Filtrationsrate für Frauen		Minipille	231
in ml/min.....	197	Präparatewechsel bei Nebenwirkungen....	232
Tabelle Glomeruläre Filtrationsrate für Männer		Präparateauswahl nach Östrogen / Gestagen	
in ml/min.....	198	Anteil.....	233
Mögliche Fehleinschätzungen durch die		Ovulationshemmer bei Hyperandrogenämie	
MDRD-Formel.....	198		233
Antikoagulantientherapie.....	199	Tabelle Antibabypillen.....	234
Venöse Thromboembolie und		Menstruationsverlegung.....	235
Antikoagulantien.....	199	Vaginalsoor.....	235
Diagnose von Beinvenenthrombose und		Medikamente in Schwangerschaft	235
Lungenembolie.....	202	Positivliste.....	235
Klinischer Risiko-Score für Lungenembolie....	202	Antibiotika.....	236
.....	202	Impfungen in der Schwangerschaft	236
Klinischer Risikoscore für Lungenembolie.	203		236

Impfplan.....	237		284
Säuglinge und Kleinkinder	238	Was Angehörige wissen müssen.....	284
Säuglinge und Kleinkinder zusätzlich bei		Besonderheiten der bipolaren Störung.....	284
Indikation empfohlen.....	239	Wahl des Antidepressivums.....	285
Erwachsene.....	240	Alternativen zur medikamentösen	
Influenza.....	242	Behandlung.....	285
Rotavirus.....	242	„Problem Solving“ Therapie	285
Varizellen.....	242	Zuweisung zur Psychotherapie.....	288
FSME	243	Potentiell depressionsauslösende	
Impfungen & multiple Sklerose.....	248	Medikamente	290
Pertussis.....	252	Antidepressiva	292
Haemophilus influenzae Typ b-Impfung.....	252	Antidepressiva Nutzen-Risikobewertung der	
Pneumokokken-Konjugatimpfstoff Prevenar®		wichtigsten Mittel.....	294
.....	252	Nicht selektive Monoamin-Rückaufnahme-	
HPV.....	254	Inhibitoren (NSMRI).....	295
Stellenwert der Antikörpermessung zur		Selektive Serotonin-	
Kontrolle des Impfschutzes	255	Rückaufnahmeinhibitoren (SSRI).....	295
.....	256	META-ANALYSE nach KIRSCH.....	295
Psychopharmakamonitoring in der		Alpha2-Antagonisten.....	296
Allgemeinmedizin.....	257	Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-	
.....	257	Inhibitoren (SNRI).....	296
Schlaf- und Beruhigungsmittel.....	258	Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren	
Schlafhygiene.....	258	(NaRI).....	297
Medikamentöse Behandlung.....	258	Monoaminoxidasehemmer (MAO).....	297
Demenz.....	262	Anwendung von Antidepressiva in anderen	
Demenzformen.....	262	Indikationen.....	298
Ätiologie.....	263	Schmerztherapie	298
Erst eine seelische, dann eine neurobiologische		Schlafinduktion.....	298
Erkrankung?	264	Harninkontinenz.....	298
"Use it or lose it".....	264	Ejakulatio präcox.....	299
Therapie /Prognose.....	266	Erektile Dysfunktion.....	299
Antidementiva Evidenz.....	266	Raucherentwöhnung.....	299
Neuroleptika.....	269	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-	
Wirkung.....	269	Syndroms (ADHS).....	300
Anwendungsgebiete.....	269	Phasenprophylaxe.....	303
Stoffklassen.....	269	Neuroleptisches Syndrom - Serotonerges	
Neuroleptika-Vergleich.....	270	Syndrom.....	304
Malignes neuroleptisches Syndrom.....	270	WHO-Stufenschema der Schmerztherapie ...	304
Wirksamkeit der Neuroleptika bei Demenz	271	Nichtopioide (NSAR).....	304
Neuroleptika zwischen Nutzen und Schaden		Adjuvantien.....	305
.....	271	Begleitmedikamente.....	305
Neuroleptika-Übersicht	273	Schwache Opioide.....	305
Erhöhte Mortalität unter Neuroleptika.....	275	Starke Opioide.....	305
Neuroleptika in der Geriatrie.....	279	Äquivalente Dosierung oral / Pflaster.....	305
Burn-out.....	280	Vorsorgeuntersuchung	306
Depression.....	282	Bestimmung des kardiovaskulären	
Entstehung der Depression - das bio-psycho-		Gesamtrisikos.....	306
soziale Modell.....	283	Krebsfrüherkennung.....	307
Besonderheiten bei alten PatientInnen.....	284	Zervixkarzinom.....	307
Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen		Kolorektales Karzinom.....	309

Mammakarzinom.....	311	Arzneistoffe, die über Cytochrom P450 3A4	
Prostatakrebs.....	317	abgebaut werden („Grapefruit-Interaktion“)	
Indikationen zur PSA-Messung.....	324		329
Melanom-Screening.....	326	Beers-Liste potentiell unangemessener	
Tabellen.....	328	Medikamente.....	330
Vorsorge neu 2005 Lebenszeittafel.....	328	Schlusswort.....	341
Diaminoxidase-Hemmer.....	329		

Infekte in der AM-Praxis

Grundsätzlich stellt sich bei allen Infekten die Frage viral, das bedeutet in der Regel symptomatische Therapie, oder bakteriell, dann stellt sich die nächste Frage welches Antibiotikum? Die große Auswahl an Präparaten macht die Entscheidung welches Mittel von Fall zu Fall die 1. Wahl ist schwierig. Dieser Leitfaden schlägt nach Indikationen geordnet Mittel der ersten Wahl, Ausweichpräparate bei Allergie u.ä. sowie Mittel der therapeutischen Reserve vor.

Erregerspektrum, Empfindlichkeit der häufigsten Keime, Gefahr der Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen werden hierbei abgewogen. Nicht das Mittel mit dem breitesten Wirkungsspektrum, sondern der optimale Kompromiss zwischen Wirksamkeit, möglichen Nebenwirkungen und Resistenzinduktion ist Mittel der 1. Wahl, unter gleichermaßen zweckmäßigen Mitteln wird das kostengünstigste vorgeschlagen.

Angina tonsillaris

🤔 Eine Antibiotikagabe bei allen Patienten mit Halsschmerzen in Hausarztpraxen ohne klinische oder bakteriologische Differenzierung hat keinen klinisch Relevanten Einfluß auf den akuten Krankheitsverlauf. Nur 1,9-17,9% aller Patienten mit Halsschmerzen leiden an einer A-Streptokokken-Angina, der Großteil der Halsschmerzen sind Virusinfekte. Am häufigsten erkranken Kinder zwischen 2 und 15 Jahren (17,9%), bei Erwachsenen über 45 ist die Erkrankung am seltensten (1,9%). Typische Symptome sind Halsschmerzen, geschwollene anguläre Lymphknoten, geschwollene Tonsillen, Beläge auf den Tonsillen, Fieber $>38^{\circ}$. Nicht für eine Angina spricht Husten bei Halsschmerzen und vorwiegend Rötung in Form rosa-oranger Pölsterchen der Rachenhinterwand ohne Schwellung der Tonsillen. Rötung der Tonsillen und Gaumenbögen kommen bei viralen Halsschmerzen wie auch bei Angina gleich oft vor. Der mod. Centorscore nach McIsaack ist der am häufigsten angewandte Risiko-Score (s.u.). Auch bei Vorliegen aller typischen Symptome hat nur etwa die Hälfte der Halsschmerzpatienten (51-53%) eine Angina und damit eine Indikation für Penizillin. Bei niedrigem Centor-Score ist ein klinischer Ausschluss mit ausreichender Sicherheit möglich, die Diagnose Angina kann aber nur durch den Keimnachweis in Zusammenschau mit der Klinik mit ausreichender Genauigkeit erfolgen. Dazu stehen immunologische Schnelltests nach dem ELISA-Prinzip und der kulturelle Nachweis auf Blutagarplatten zur Verfügung. Therapie der 1. Wahl ist nach wie vor Penizillin 10 Tage, bei Allergie alternativ Makrolide. Unter Cephalosporinen findet sich zwar nach 5 tägiger Behandlung eine ähnlich gute Abheilungs- und eine sogar etwas niedrigere Rezidivrate, gegen die Anwendung spricht aber das Problem der Resistenz- und Allergieentwicklung.

Erreger

hämolisierende Streptokokken A

Diagnostik

Halsschmerzen sind eines der häufigsten Krankheitsbilder in der Allgemeinpraxis. Wegen schwieriger Unterscheidbarkeit viral oder bakteriell findet in der täglichen Praxis eine Überbehandlung mit Antibiotika statt. In US-amerikanischen Untersuchungen erhalten 73% aller Erwachsenen die wegen Halsschmerzen zum Arzt gehen ein Antibiotikum. Eine Antibiotikagabe bei allen Patienten mit Halsschmerzen in Hausarztpraxen ohne klinische oder bakteriologische Differenzierung hat keinen klinisch relevanten Einfluß auf den akuten Krankheitsverlauf (Whitfield MJ, Huges AO. Penicillin in sore throat. Practitioner 1981;225:234-9). Die Inzidenz von Streptokokken der Gruppe A wird bei Erwachsenen in der Literatur mit 5-15% beziffert. [1], die TGAM-Studie fand in dieser Altersgruppe 1,9 % positive Abstriche. Am Ende dieses Kapitels wird die TGAM-Studie kurz vorgestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der gesunden Bevölkerung etwa 4 % Streptokokkenträger sind. Eine hohe Keimzahl in der Kultur, und eine typische Symptomatik sprechen für Angina, niedrige Keimzahlen und ein niedriger Risiko-Score für einen Zufallsbefund. Zur Differenzierung eignet sich der mod. Centor Score:

🧐 Modifizierter Centor-Score	
Alter 2-15 Jahre	+1 Punkt
Alter >45 Jahre	-1 Punkt
Schwellung der angulären Lymphknoten	+1 Punkt
Schwellung oder Beläge der Tonsillen	+1 Punkt
Fieber >38°	+1 Punkt
Kein Husten	+1 Punkt

🧐 Empfohlene Maßnahmen lt. Mclsaack		
Punkte	Wahrscheinlichkeit Angina	Maßnahme
-1	1 – 2,5 %	Keine Testung, keine antibiotische Therapie
0	1 – 2,5 %	Keine Testung, keine antibiotische Therapie
1	5 – 10%	Keine Testung, keine antibiotische Therapie
2	11 – 17 %	Testung, AB nur bei positivem Befund
3	28 – 35 %	Testung, AB nur bei positivem Befund
4	51 – 53%	Testung oder empirischer Behandlungsbeginn
5	51 – 53%	Testung oder empirischer Behandlungsbeginn

Auffallend ist, dass auch bei Vorliegen aller typischen Symptome nur etwa die Hälfte der Halsschmerzpatienten eine Angina und damit eine Indikation für Penizillin haben. Bei niedrigem Centor-Score ist deshalb ein klinischer Ausschluss mit ausreichender Sicherheit möglich, die Diagnose Angina kann aber nur durch den Keimnachweis mit ausreichender Genauigkeit erfolgen.

Die Arbeit von Mclsaack hatte als mögliche Optionen nur:
keine Therapie – Streptokokken-Kultur/ Behandlung nach Resultat – empirische Therapie.

In der Praxis ergibt sich zusätzlich die Möglichkeit einen immunologischen Schnelltest der ca. 3 Minuten dauert anzuwenden. Diese ELISA-Schnell-Tests werden von den Krankenkassen im

begrenztem Umfang zur Verfügung gestellt, sodass deren Einsatz in ausgewählten Fällen in Betracht kommt. Schnelltests (z.B. STREP-A) helfen überflüssige Antibiotikagaben zu vermeiden, und zugleich die Wartezeit auf das Kulturresultat zu verkürzen. Ein Einsatz ab 2-3 Centor-Punkten scheint sinnvoll. Allerdings ist die Sensitivität laut Daten der TGAM-Studie mit 70% relativ niedrig. Dies stimmt etwa mit McIssac et al. 2004 (76%) überein. Die Herstellerangaben nennen meist >95%.

Nachtestwahrscheinlichkeit für eine Streptokokkenangina mit negativem Schnelltest (Sens. 70%)	
-1 bis 0 Centor-Punkte	0,3 – 0,75 %
1 Punkt	1,5 – 3 %
2 Punkte	3,3 – 5,4 %
3 Punkte	8,4 – 10,5 %
4 und 5 Punkte	15,3 – 15,9 %

Zur Festlegung ab welcher Nachtestwahrscheinlichkeit zusätzlich zum Schnelltest eine Kultur indiziert ist orientieren wir uns an der Prävalenz von A-Streptokokken in der Rachenflora Gesunder. In der Literatur wird diese mit 6-40% sehr unterschiedlich angegeben, wir fanden in der TGAM-Studie 4%. Bei höherer Nachtestwahrscheinlichkeit, also ab 3 Punkten, aber negativem Schnelltest, sollte deshalb grundsätzlich eine Kultur angelegt werden.

Komplikationen:

Komplikationen sind selten bis sehr selten. Man unterscheidet zwischen eitrigen Komplikationen und nicht-eitrigen Streptokokkenfolgekrankheiten.

Eitrige Komplikationen

Peritonsillarabszeß: Die jährliche Inzidenz beträgt ca. 3/ 100.000 EW pro Jahr. Etwa 1% der nicht antibiotisch behandelten Pharyngitispatienten erleiden einen Peritonsillarabszeß. $\frac{2}{3}$ der Patienten hatten sich davor nicht wegen Halsschmerzen untersuchen lassen. Andere eitrige Komplikationen wie Otitis, Sinusitis, Lymphknotenabszesse und Mastoiditis sind sehr selten.

Nicht-eitrige Streptokokkenfolgekrankheiten

Sind immunologische Prozesse. Wird die antibiotische Behandlung binnen 9 Tagen begonnen, treten sie praktisch nicht auf. **Akutes rheumatisches Fieber (ARF)** ist in entwickelten Ländern im Vergleich zu früheren Daten extrem selten geworden, als Ursache werden verbesserte sozioökonomische Bedingungen angesehen. Die Inzidenz wird auf <1/100.000 pro Jahr geschätzt, 0,3% der nichtbehandelten Anginen. 30 – 60% der Erkrankten hatten zuvor keine oder geringe Halsschmerzen. In einer Metaanalyse über AB-Therapie bei Halsschmerzen fand sich unter 4.445 Patienten der Kontrollgruppe kein einziger Fall von ARF. Als Hauptsymptome sind Herzmuskelentzündung, Polyarthrit, Chorea, Erythema marginatum und subkutane Knötchen.

Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (IgA-Nephritis): Symptome sind Ödeme, Hämaturie, Hypertonie und Proteinurie. Latenzzeit im Mittel 10 Tage, Auftreten hauptsächlich im Schulalter. Häufigkeit: bei etwa 3% der Patienten ist nach einer Angina zumindest eine Hämaturie und/ oder Proteinurie nachweisbar, 90% klingen spontan ab, chronische Nierenerkrankungen sind selten.

Therapie

Bis heute ist keine Penizillin-Resistenz bei Streptokokken beobachtet worden. Bei Penizillinallergie ist Erythromycin Mittel der 2. Wahl, allerdings ist mit Resistenzen zu rechnen, in Ländern mit breiter Makrolidanwendung werden 5-20% berichtet.

Clarithromycin (Klacid®) und andere neuere Makrolide bieten bei resistenten Streptokokken keine Vorteile. Mit Erythromycin ist eine 90%ige Keimelimination erreichbar, mit Roxithromycin (Rulide®) nur 33%. [2]

Oralcephalosporine sind bei Penizillinallergie und Makrolidresistenz Mittel der therapeutischen Reserve [3]

Hals- und Rachentherapeutika wie Thyrothricin, Neomycin, Domiphen (Bradosol®), Desqualiniumchlorid (Tonsillol Gurgellösung®) sind ohne hinreichend belegten Nutzen und können Allergien auslösen. [4]

	1. Wahl	2. Wahl	Reserve	Anmerkung
Angina Tons.	PenizillinV	Erythromycin	Cefaclor	

Die TGAM hat zu diesem Thema von 2007 – 2010 in Zusammenarbeit mit dem mikrobiologischen Labor Doz. Johannes Möst und der Mikrobiologin Dr. Angelika Eigentler Innsbruck, Dr. Edith Beck Linz und dem bakteriologischen Labor des Krankenhauses Ried im Innkreis eine Multizenterstudie in 9 AM-Lehrpraxen durchgeführt, die wichtigsten Resultate stellen wir hier vor.

TGAM-Streptokokkenstudie

Bei 1665 Patienten mit Konsultationsgrund Halsschmerzen wurden in der TGAM-Studie über einen Zeitraum von drei Jahren in neun österreichischen Allgemeinmedizinpraxen Rachenabstriche abgenommen, auf CNA-Selektivnährböden inkubiert und das Ergebnis des kulturellen Erregernachweises standardisiert protokolliert. Ziel der Studie war die Evaluierung klinischer Beurteilungskriterien welche, ergänzend zum bestehenden Centor-score, mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Streptokokkeninfektion hinweisen und somit die klinische Beurteilung und bedside Diagnostik zu präzisieren. Die praktische Anwendbarkeit und Sensitivität zusätzlicher diagnostischer Maßnahmen wie immunologischer Schnelltest, Anlegen einer Kultur mittels Rachenabstrich, Bestimmung von CRP und Leukozytenzahl wurde überprüft. Ziel der Studie war auch die Rolle der β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppen C und G zu evaluieren. Die neun teilnehmenden AM-Lehrpraxen boten den Studierenden im klinisch praktischen Jahr die Möglichkeit sich mit diesem Risiko-Score vertraut zu machen. Die TGAM-Studie war als "medical education" konzipiert und diente unmittelbar der praxisnahen und praxisrelevanten Ausbildung der jungen KollegInnen. Für die Patienten ergaben sich durch die Abstrichabnahme keinerlei Risiken oder unzumutbare Belastungen.

Anhand eines online Protokolls wurden klinischen Fragestellungen entsprechend dem modifizierten Centor Score (Alter, Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, anguläre Lymphknoten, Beläge auf den Tonsillen) erhoben und zusätzlich um folgende Befunde erweitert:

- Alter,
- Kontakt mit Personen, die an Angina erkrankt sind,
- Dauer des Fiebers (erster Tag, mehr als ein Tag),
- detaillierte Befundung des Rachens, der Gaumenbögen, Tonsillen und der angulären Lymphknoten.
- Falls durchgeführt, wurde das Ergebnis eines immunologischen StrepA Schnelltests,
- CRP und Leukozytenzahl angegeben.

Bei jedem Patienten mit Halsschmerzen wurde ein Rachenabstrich abgenommen, unter standardisierten Bedingungen in der Praxis Blutagarplatten inkubiert, 24 h bebrütet, auf β -Hämolysie befundet und anschließend zur Bestätigung des Befundes und Erregerklassifizierung an ein mikrobiologisches Fachlabor versandt. Die kulturelle Befundung der Selektivnährböden, welche in Zusammenarbeit mit dem mikrobiologischen Fachlabor Dr. Möst, Innsbruck und dem Mikrobiologischen Institut in Linz erfolgte, ergab eine Gesamtprävalenz von 9,6% Streptokokkeninfektionen. Die Prävalenz asymptomatischer Streptokokkenträger betrug 4,1%. Dies wurde anhand einer 189 Patienten umfassenden Kontrollgruppe (Ausschluss Halsschmerz) erhoben.

		Indikator	Positiver Kulturbefund	
Altersgruppen	Prävalenz	Alter 3-15 Jahre	17,9%	
		Husten/kein Husten	4,1%/ 17,4%	
0-2 Jahre	4,3%	Kontakt/ kein Kontakt	22,6%/ 7,2%	
3-15 Jahre	17,9%	Rachendiagnose	Beläge auf den Tonsillen	52,9%
16-45 Jahre	6,40%		Geschwollene Gaumenbögen und Tonsillen	29,4%
>45 Jahre	1,9%		Gerötete Gaumenbögen und Tonsillen	9,2%
Gesamt	9,60%		Rachenhinterwand orange/rosa Pölsterchen mit unauffälligen Gaumenbögen und Tonsillen	2,5%
			Rachen unauffällig	6,8%
Tabelle 2: Prävalenz <i>β</i> -hämolisierender Streptokokken in verschiedenen Altersgruppen		Lymphknoten	stark vergrößert	29,4%
			mittelgradig vergrößert	13,5%
			keine Lymphknoten tastbar	2%
			Kein Fieber	8%
			Fieber >38°C am ersten Krankheitstag	13,6%
		Fieber >38°C am zweiten Krankheitstag	18,9%	

Tabelle 2: Prävalenz β -hämolisierender Streptokokken in verschiedenen Altersgruppen

Tabelle 1: Häufigkeit der Indikatoren (Alter, Husten, Kontakt, Rachenbefund, Lymphknotenschwellung, Fieber) bei einem positivem Kulturbefund auf β -hämolisierende Streptokokken Gruppe A

Resultat

Das Vorhandensein von Husten reduziert die Wahrscheinlichkeit (OR) eines Streptokokkeninfekts auf <40%. Patienten der Altersgruppe 3-15 Jahre haben ein 2,4 faches Risiko beim Symptom

Halsschmerz tatsächlich an Streptokokken erkrankt zu sein verglichen mit Patienten anderer Altersgruppen.

Bei Patienten die Kontakt mit einem an Streptokokken Erkrankten hatten, erhöht sich die OR um >100%.

Die genaue Differenzierung des klinische

Rachenbefundes hat entscheidenden

Aussagekraft. In der

TGAM- Studie wurde

zwischen einer Rötung der

Rachenhinterwand b.z.w. Rötung von Gaumenbögen und Tonsillen differenziert und zusätzlich zwischen geröteten und geschwollenen Gaumenbögen unterschieden. Geschwollene Gaumenbögen gehen mit einer 6 fach erhöhten OR einer Streptokokkenpharyngitis einher, die Rötung von Gaumenbögen scheint im Vergleich zu den anderen Rachenbefunden eine eher irrelevante Rolle als Beurteilungskriterium zu spielen. Lediglich 9,2% der Patienten mit Halsweh, geröteten Tonsillen und Gaumenbögen wurden vom Fachlabor als Streptokokkeninfektionen bestätigt. Der Befund einer orange bis rosafarbenen Rachenhinterwand bei unauffälligen Gaumenbögen und Tonsillen geht mit einer geringen Prävalenz von Streptokokken positiven Rachenabstrichen einher (2,5%) und hat keinen Einfluss auf das Risiko einer Streptokokkeninfektion (OR 0,9). Dieses klinische Bild scheint eher Hinweis auf einen viralen Atemwegsinfekt zu geben und kann eventuell als protektiver

Prädiktor für Streptokokkenpharyngitis		Odds ratio 95% Koifidenzintervall	Häufigkeit in der Studienpopulation (n 932)
Alter 3-15 Jahre		2,42 (1,45 – 4,05)	32,8%
Husten		0,36 (0,21 – 0,63)	58,8%
Kontakt		2,13 (1,22 – 3,67)	15,2%
Rachendiagnose	Beläge auf den Tonsillen	14,1 (3,15– 63,18)	1,8%
	Geschwollene Gaumenbögen und Tonsillen	5,75 (1,78 – 18,6)	11,4%
	Gerötete Gaumenbögen und Tonsillen	2,65 (0,86 – 8,17)	42,7%
	Rachenhinterwand orange/rosa Pölsterchen mit unauffälligen Gaumenbögen und Tonsillen	0,89 (0,25– 3,19)	38,0%
	Rachen unauffällig		6,1%
Lymphknoten stark vergrößert		2,09 (1,18 – 3,72)	29,4%
Fieber >38°C am zweiten Krankheitstag		0,98 (0,55 – 1,75)	9,90%

Tabelle 3: Odds ratio Streptokokkenpharyngitis, Häufigkeit der Indikatoren in Studienpopulation

Faktor vor Streptokokkenpharyngitis bei der Unterscheidung zwischen viralem und bakteriellem Infekt gewertet werden. Sogar bei einem klinisch unauffälligen Rachen ist die Prävalenz der Streptokokkenangina mit 6,8% positiver Abstriche deutlich höher als beim oben genannten Rachenbefund.

Beläge auf den Tonsillen gaben mit 52,9% positiv bestätigten Rachenabstrichen den eindeutigsten klinischen Hinweis auf eine Streptokokkenpharyngitis. Dieser Befund bedeutet ein 14-fach erhöhtes Risiko, allerdings findet sich dieser Befund nur bei 1,8% der Patienten mit Halsschmerzen und bei jedem 10. Patienten mit Streptokokkenpharyngitis.

Die Ergebnisse der TGAM-Studie lassen darauf schließen, dass eine Erweiterung des Centor Scores um folgende klinische Befunde für die Risikoabschätzung der Streptokokkenkrankung sinnvoll ist:

Geschwollene Gaumenbögen, Kontakt mit an Streptokokken Erkrankten, starke Schwellung der angulären Lymphknoten.

Es wurde zwischen gering und stark vergrößerten Lymphknoten differenziert. Geschwollene anguläre Lymphknoten sind generell stark hinweisend auf einen Streptokokkeninfekt, eine starke Schwellung der Lymphknoten bedeutet eine Verdoppelung der OR im Vergleich zu geringer oder keiner Schwellung.

Der Befund Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ am ersten Krankheitstag ging mit 14% positiven Kulturbefunden einher, Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ mehr als ein Tag mit 19%. Die multivariate Regressionanalyse unter Miteinbeziehung der anderen klinischen Bilder ergab jedoch keine erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Streptokokkeninfektion bei Fieber am 2. Krankheitstag. Die Anwesenheit von Fieber bedeutet laut TGAM-Studie mit einer Oddsratio von 0,98 keinen Unterschied für das Risiko einer Streptokokkeninfektion.

Weiters wurde das häufig in der Literatur genannte Bild der Himbeer bzw. Erdbeerzunge als Beurteilungskriterium angeboten. Diesen Kriterium schien geringe Relevanz bei der Beurteilung einer Infektion mit Streptokokken zu haben. Das genannte Bild trat lediglich in 5 Fällen auf, keiner der Rachenabstriche war positiv. In 11 Fällen wurde angegeben der Patient habe eine klosig verwaschene Sprache, eine Streptokokkeninfektion bestätigte sich in 8 der 11 Fälle. Auch dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Patientenzahl statistisch nicht aussagekräftig. Sowohl adenotomierte, als auch tonsillektomierte Patienten erkrankten etwas seltener an Streptokokkenangina, die kleine Probandenzahl lässt allerdings keine signifikante Aussage zu.

Die akute Pharyngitis zeigt ein Jahreszeitliches Maximum in den Wintermonaten Oktober bis Februar, die Prävalenz der Streptokokkeninfektionen unterlag zwar geringfügigen Schwankungen, blieb übers Jahr verteilt jedoch konstant. In den Sommermonaten ist bei einer geringeren Anzahl von akuten Pharyngitisfällen mit einer höheren Prävalenz an Streptokokkeninfektionen zu rechnen.

Die Treffsicherheit der klinischen Beurteilung der teilnehmenden Ärzte zeigte folgendes Ergebnis:

die Diagnose Streptokokkeninfekt oder Verdacht auf Angina wurde 383 mal gestellt, davon bestätigten sich 105 Kulturen als eindeutig β -hämolisierende Streptokokken. Die Diagnose Streptokokkenangina (ohne Verdacht) wurde 132 mal gestellt und bestätigte sich 63 mal. Die Diagnose Verdacht auf Streptokokkenangina (N=251)

Klinische Diagnose	N 1717	β -Hämolyse auf Kultur
Angina (Streptokokkenangina, Scharlach, Seitenstrangangina, Angina lacunaris, Angina tonsillopriva)	132	63
Verdacht auf Angina	251	42
Angina oder Verdacht auf Angina	383	105

Tabelle 4: Klinische Beurteilung

bestätigte sich in 42 Fällen. Bei jenen Ärzten welche die Diagnose unter Zuhilfenahme des mod. Centor Scores stellten bestätigten sich 39 von 55 als positiv (N 933), bei jenen Ärzten welche ohne Score, rein klinisch beurteilten bestätigten sich 43 von 228 als positiv (N 454).

Methode	N	Richtig positiv	Richtig negativ	Falsch positiv	Falsch negativ (%)	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert	positive likelihood Ratio >10
Diagnose: Streptokokkenangina ohne Centor Score (16 %)	300	22	214	52	12	29%	94,6%	3,2
Diagnose: Streptokokkenangina mit Centor Score (5,8 %)	840	39	751	16	34	71%	95,6%	17

Tabelle 5: Prädiktiver Wert

Bei 182 der Patienten mit Halsschmerz wurde zusätzlich ein immunologischer Streptokokkenschelltest abgenommen. Im Vergleich zum Kulturbefundung des Fachlabors erreichte der Schnelltest eine Sensitivität von 70,5%. Im direkten Vergleich mit der vom Hausarzt beimpfen, 24h bebrüteten und befundeten Kultur erzielte der Schnelltest eine Spezifität von 91,5% und eine Sensitivität von 68,6%.

Bei 177 Patienten wurde ergänzend das CRP bestimmt. Es gab keine eindeutige Korrelation zwischen Höhe des CRP-Wertes und Nachweis von β -hämolisierenden Streptokokken auf der Kultur. In den meisten Fällen war das CRP auch bei positivem Kulturnachweis negativ. Der CRP Messung hat wird somit kein Stellenwert als Zusatzdiagnostik ergänzend zur Kultur und Schnelltest zugeschrieben. Auffällig war, dass insgesamt in 7 Fällen β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe C nachgewiesen wurden, von denen 3 mit auffallend hohen CRP Werten, einem klinisch typischem Bild einer Streptokokkenpharyngitis und negativem Streptokokkenschelltest einhergingen.

Entsprechendes galt für die Leukozytenzahl, ein eindeutige Diagnose einer Streptokokkenpharyngitis kann nicht anhand des Blutbildes gestellt werden.

Zur Festlegung ob das Anlegen eine Kultur im täglich Praxisgebrauch eine sinnvolle diagnostische Massnahme darstellt wurde die Beurteilung der Kultur auf β -Hämolyse durch den Hausarzt nach 24 stündiger Bebrütung mit dem Ergebnis der Erregeklassifizierung des Mikrobiologischen Labors verglichen.

Von den vom Arzt mit dem Befund β -Hämolyse weitergeleiteten Kulturen wurden 96% Mal die Besiedelung mit β -Hämolisierende Streptokokken vom Fachlabor bestätigt. Von 862 Kulturen die in der Praxis als vergrünende Streptokokken, im Sinne von physiologischen Rachenflora, beurteilt wurden, befundete das Fachlabor nur 11 als β -hämolisierende Streptokokken.

Routinemäßig wurde bei allen befundeten Kulturen eine

Antibiotikum	Resistente Fälle
Penicillin	0%
Amoxicillin	0%
Amoxicillin+ Clavulansäure	0%
Clarithromycin	11,3%
Azithromycin	14,5%
Ciprofloxacin	3,2%
Cefaclor	1,6%

Tabelle 6: Resistenznachweis

Resistenzprüfung durchgeführt. Es fanden sich keine resistenten Stämme auf Penicillin, Amoxicillin oder Amoxicillin plus Clavulansäure, deutlich häufiger wurden Makrolid-resistente Stämme gezüchtet: 11,3% resistente Fälle auf Claritromycin und 14,5% auf Azithromycin.

In einer Versuchsreihe wurde die direkte Beimpfung mit der Beimpfung der Blutagarplatte nach 24 stündiger Inkubation im Selektivnährmedium (Todd Hewitt) verglichen. Fragestellung war, ob eine geringe Keimzahl β -hämolisierender Streptokokken bei direkter Kultivierung und Bebrütung von Rachenabstrichmaterial durch physiologische Rachenflora verdrängt wird und falsch negative Kulturergebnisse ergibt. In einem Zeitraum von vier Monaten wurden Abstriche von 95 Patienten abgenommen und unter standardisierten Bedingungen nach direkter Inkubation der Blutagarplatte und nach 24-stündiger Anreicherung mit Todd Hewitt-Selektivnährmedium bebrütet. Ergänzend wurde ein Streptokokkenschnelltest aus der Kultur entnommen.

Der Vergleich ergab keine falsch negativen Kulturbefunde bei der direkte Beimpfung verglichen mit einer Anreicherung im Selektivnährmedium. In drei Fällen war die direkt beimpfte Platte negativ und nach 24h Anreicherung fraglich β -Hämolys positiv, der ergänzende Schnelltest war in zwei dieser Fälle positiv. Beide Abstriche wurden von klinisch gesunden Patienten der Kontrollgruppe entnommen.

Interpretation

Die Streptokokken-Pharyngitis ist klinisch nicht mit ausreichender Sicherheit diagnostizierbar. Auch erfahrene Untersucher erreichen unter Anwendung des mod. Centor Scores nur bei dem klinischen Vollbild der Angina (4-5 Centorpunkte) einen zufriedenstellenden positiv prädiktiven Wert von 71%, schon in Zweifelsfällen (2-3Centor-Punkte) ist ein Rachenabstrich unverzichtbar. Immunologische Schnelltests liefern zwar binnen 7 Minuten Resultate, die Sensitivität von 70% ist aber unzureichend. Der Versand von Abstrichen in ein Fachlabor wäre zweifellos Goldstandard, wird aber aus organisatorischen Gründen immer seltener durchgeführt, und verzögert Diagnose und Behandlungsbeginn meist um mehrere Tage. In der Praxis wird die Diagnose Angina meist klinisch gestellt, 75% der Erwachsenen mit Halsschmerzen wird ein Antibiotikum verordnet, die Prävalenz der Streptokokken-Pharyngitis liegt in dieser Altersgruppe unter 5%.

Der kulturelle Nachweis in der Allgemeinpraxis wäre ein möglicher Ausweg. Beimpfung, Bebrütung und Befundung von Streptokokken-Selektivnährböden lassen sich in der Allgemeinpraxis als problemlos durchführen, die Resultate stehen nach 16-24h zur Verfügung, Zeitaufwand und Kosten (30-60 Cent) sind wesentlich geringer als beim Schnelltest.

Die Erweiterung des modifizierten Centor Scores durch Einbeziehung von Kontakt mit Angina, Stärke der Lymphknotenschwellung und Gaumenbögen könnte die Treffsicherheit erhöhen, die Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin plant eine Bestätigungsstudie, und sucht interessierte Allgemeinmedizin-Praxen für die Teilnahme an einer Multicenterstudie.

McIsaac W J, White D, Tannenbaum D, Low D E. 1998. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. CAN MED ASSOC 158: 75-83

Centor R M. 1981. The Diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. MED DECISION MAKING 1:239-46
Gerber M A, Shulman S T. 2004. Rapid Diagnosis of Pharyngitis Caused by Group A Streptococci. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS 17/3: 571-580

Akute Otitis media

🤔 Nur eines von 17 Kindern profitiert von einer antibiotischen Behandlung, meistens sind Viren die Krankheitserreger. Primär kann eine symptomatische Therapie mit Paracetamol versucht werden. Nur wenn diese nicht ausreicht, Schmerzmittel mehr als 2 Tage benötigt werden, bei Kindern unter 2 Jahren, bei hochfieberhafter Erkrankung, eitrigem Ausfluss aus dem Ohr oder blaurötlichen Blutblasen im Trommelfell (sog. Grippe-Otitis Erreger: Hämophilus I.) sollte primär ein Antibiotikum verordnet werden. Mittel der 1. Wahl ist Amoxicillin.

Erreger:

Viren

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Branhamella catarrhalis

Moraxella catarrhalis

Die akute Otitis media tritt in 90% als Begleiterkrankung einer Infektion der oberen Atemwege auf, Hyperplasie der Adenoide kann bei Kindern im Vorschulalter häufige Rezidive begünstigen. Nur eines von 17 Kindern älter als 2 Jahre profitiert von einer antibiotischen Behandlung, in den übrigen 16 Fällen heilt die akute Otitis unter syptomatischer Behandlung mit abschwellenden Nasentropfen und Paracetamol als Schmerztherapie ebenso schnell ab. [5, 6]

In folgenden Fällen sollte primär eine antibiotische Behandlung eingeleitet werden:*

Kinder unter 2 Jahren,

hochfieberhafte Erkrankungen,

eitrigem Ausfluss aus dem Ohr,

blaurötliche Blutblasen im Trommelfell (sog. Grippe-Otitis Erreger: Hämophilus I.)

Antibiotikum der Wahl ist Amoxicillin, die primäre Kombination mit β -Laktamasehemmern bringt mehr Nebenwirkungen als Vorteile [7], ist daher Mittel der Reserve.

Bei Makroliden sind Hämophilus influenzae- und Pneumokokken-Resistenzen nachteilig [8]

Therapie:

	1.Wahl	2.Wahl	Reserve	Anmerkung
Akute Otitis media	Symptomatisch wenn kein Risikofall s.o.*	Amoxicillin	Amoxicillin+ Clavulansäure	Unter Clavulansäure Durchfälle 3x häufiger

Akute Rhinosinusitis beim Erwachsenen

Kurz & Bündig

Diagnose	Die gängigen Leitlinien unterscheiden nicht mehr zwischen Rhinitis und Sinusitis. Ein NNH-Röntgen wird nicht empfohlen. Die Diagnose wird auf Grund der klinischen Symptome gestellt, wenn ein Hauptsymptom: behinderte Nasenatmung oder rinnende Nase und ein Nebensymptom: Druckgefühl oder Schmerz im NNH-Bereich und/oder gestörter Geruchssinn vorliegen. Eine virale Genese ist wahrscheinlich bei einer Beschwerdedauer von < 10 Tagen. Der Verdacht auf eine bakterielle Rhinosinusitis besteht bei Zunahme der Beschwerden innerhalb 5 Tagen oder Persistenz über 10 Tage. Bei Verdacht auf bakterielle Rhinosinusitis wird die CRP-Messung empfohlen; bei Werten > 10mg/l soll ein Antibiotikum erwogen werden. Bis zu einer Krankheitsdauer von 12 Wochen spricht man von akuter, über 12 Wochen von chronischer Rhinosinusitis.
Therapie	Moderate Beschwerden < 5 Tage: symptomatisch abschwellende Nasentropfen, Paracetamol. Moderate Beschwerden > 5 Tage: Nasenspray mit topischem Steroid für 2 Wochen. Starke Schmerzen: topisches Steroid + Amoxicillin, Überweisung zum Spezialisten wenn keine Besserung binnen 48 h.

EPOS 3-Leitlinie: European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polypsis. *Rhinology*, Supplement 20, 2007;
www.rhinologyjournal.com; www.eaaci.net

Gelbes oder grünes dickes Nasensekret stellt für viele Ärzte einen Grund zur Antibiotikaverschreibung dar. Viele Guidelines sprechen sich gegen eine Antibiotikagabe bei akuter Rhinitis mit purulentem Sekret aus. Eine Metaanalyse untersucht den Nutzen der antibiotischen Behandlung der Rhinitis mit eitrigem Sekret. Es werden 6 Primär-Studien mit 598 Kindern Jugendlichen und Erwachsenen in Praxen der Grundversorgung eingeschlossen. Vier verschiedene Antibiotika darunter auch Amoxicillin wurden getestet. Die Abgrenzung zwischen Rhinitis und Sinusitis war in der Praxis nicht immer möglich, gerade dies macht die Arbeit aber praxisnah.

Resultate: unter Antibiotika wurde das Nasensekret um 18% häufiger farblos, NNT=7-15, In keiner der Studien war die Zahl der Komplikationen in der Placebogruppe höher als in der Antibiotikagruppe, daraus schließen die Autoren auf einen harmlosen Verlauf der eitrigen Rhinitis.

Unter Antibiotika traten um 47% häufiger UAW's insbesondere Durchfälle und Exantheme auf.
(Quelle: <http://www.evimed.ch/> Klaus Eichler 26.07.2006)

Diskussion

Die akute Rhinosinusitis ist eine der zehn häufigsten Diagnosen in der Allgemeinpraxis und

einer der fünf häufigsten Gründe für eine Antibiotika-Verschreibung in der Praxis. Nur ein sehr kleiner Teil aller Nebenhöhlenentzündungen werden von einer bakteriellen Infektion kompliziert. Erreger sind dann meist *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella*.

Auffallend an der EPOS 3-Leitlinie ist, dass dem topischen Steroid bei Krankheitsdauer > 5 Tage der Vorzug vor einer primären Antibiose gegeben wird. Hintergrund ist die Ansicht, dass sich Bakterien zwar in > 50 % der Krankheitsfälle nachweisen lassen, dass aber in der Regel die überschießende immunologische Antwort der Schleimhaut die Beschwerden auslöst; eine echte bakterielle Infektion liegt nur selten vor.

Die Anwendung abschwellender Tropfen soll unbedingt auf die ersten fünf Tage beschränkt werden.

Diagnostik

Gelbes oder grünes dickes Nasensekret stellt für viele Ärzte einen Grund zur Antibiotika-Verschreibung dar. Aktuelle Guidelines sprechen sich gegen eine Antibiotikagabe bei akuter Rhinitis mit purulentem Sekret aus. Eine Metaanalyse untersucht den Nutzen der antibiotischen Behandlung der Rhinitis mit eitrigem Sekret. Es werden 6 Primär-Studien mit 598 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in Praxen der Grundversorgung eingeschlossen. Vier verschiedene Antibiotika, darunter auch Amoxicillin, wurden getestet. Die Abgrenzung zwischen Rhinitis und Sinusitis war in der Praxis nicht immer möglich, gerade dies macht die Arbeit aber praxisnah.

Resultate: Unter Antibiotika wurde das Nasensekret um 18 % häufiger farblos, NNT=7–15.

In keiner der Studien war die Zahl der Komplikationen in der Placebogruppe höher, als in der Antibiotikagruppe – daraus schließen die Autoren auf einen harmlosen Verlauf der eitrigen Rhinitis. Unter Antibiotika traten um 47 % häufiger UAW, insbesondere Durchfälle und Exantheme, auf.

Quelle: www.evimed.ch - Klaus Eichler, 26. 07. 2006

Symptome und klinische Befunde sind sehr unspezifisch. Die allgemein üblichen klinischen Sinusitis-Zeichen sind nicht aussagekräftig, vorangegangene Sinusitis, Schwellung über den Kieferhöhlen und Schmerzen beim Vorbeugen korrelieren sogar negativ. Röntgen und CT sind sehr oft falsch positiv, deshalb wird die bildgebende Diagnostik zur Diagnosestellung der akuten Sinusitis nicht empfohlen.

Eiternachweis in der vorderen Rhinoskopie (Spekulum) ist nur ein schwaches Indiz. Ohne AB waren nach 2 Wochen 70 % abgeheilt, wenn bei diesem Befund ein AB indiziert wurde, verkürzte sich die Abheilung im Schnitt um 0,5–1,5 Tage. Nur eine von 15 Sinusitis-Erkrankungen profitiert von einer antibiotischen Behandlung. Am häufigsten profitiert der Patient von einer Antibiose bei ausgeprägter Symptomatik und CRP >10mg/l.

Therapie

Bei akuter unkomplizierter Rhinosinusitis ist in den ersten 5 Tagen ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt, kurzfristig Nasenspray und Paracetamol. Bei Persistenz der Haupt- und Nebensymptome > 5 Tage sollte als nächstes ein topisches Steroid zum Einsatz kommen, z. B. Betnesol Augen-Ohren-Nasentropfen® oder Rhinocort Spray®. Antibiotikaeinsatz bei persistierenden Schmerzen nach 5 Tagen, bei schwerem Erkrankungsbild sofort, in Zweifelsfällen ist ein CRP (>10mg/l) ab dem 2. Krankheitstag hilfreich.

	1. Wahl	2. Wahl	Reserve	Anmerkung
Akute Sinusitis	Amoxicillin	Amoxicillin+ Clavulansäure	Kieferhöhlen-Spülung	Clindamycin (Dalacin C® ist der häufigste Auslöser der antibiotikainduzierten Colitis!!!)

Abschwellende Nasentropfen sollen wegen der Gefahr des Privinismus nicht länger als einige Tage gegeben werden. Systemische schleimhautabschwellende Mittel, meist Kombinationen aus Antihistaminika und Pseudoephedrin (z. B. Clarinase®), sind wegen der sympathomimetischen Nebenwirkungen nicht zweckmäßig.

Problematisch ist auch die Weitergabe solcher Präparate an andere Familienmitglieder mit Kontraindikationen, z. B. Glaukom, KHK. Antihistaminika haben zwar eine gering abschwellende Wirkung, machen das Sekret aber zähflüssiger und sind somit nur für Allergiker sinnvoll.

Lemmer B.: Arzneiverordnungsreport 2005, 485, Hammann K.F.: Arzneiverordnungsreport 2005, 872.

Komplikationen

Gefährliche Verläufe sind beim Erwachsenen in der AM-Praxis sehr selten (1:10.000) und ergeben sich fast ausschließlich bei chronischen Rhinosinuitiden. Als Warnzeichen für Komplikationen gelten laut DGAM-LL starke Schmerzen, Gesichtsschwellung, anhaltendes Fieber, Lethargie und neurologische Symptome. Hirn- und Periorbitalabszess, Meningitis, Sinusthrombose können auch trotz adäquater AB-Therapie auftreten.

„Ambulante Medizin - Evidenz auf einen Blick“, Institut für Hausarztmedizin, Basel 2006

Stellenwert von CRP bei Rhinosinuitis

Eine genaue Bestimmung des „Cut-off point“ von CRP bei akuter Sinusitis stammt aus den Jahren 1992–1994. Acht Dänische Praktiker erhoben Symptome und klinische Befunde von 174 Probanden mit der Symptomatik einer Sinusitis und schickten alle ins CT. Bei positivem Befund erfolgte in Lokalanästhesie die Punktion der Kieferhöhle. Eiter galt als Bestätigung der Diagnose und fand sich in 53 %.

Keines der allgemein anerkannten klinischen Zeichen korrelierte signifikant mit positiven Befunden: Beschwerden > 1 Tag, Infekt der oberen Atemwege, Husten, verstopfte Nase, Schmerz Kiefer einseitig/ beidseitig, Zahnschmerzen maxillär, Geruchlosigkeit, Kakosmie, Fieber > 38°, eitriges Nasensekret, eitriges Rachensekret, einseitiger oder beidseitiger Druckschmerz der Kieferhöhlen, Klopfempfindlichkeit der maxillären Zähne. Ganz erstaunlich ist, dass einzelne „typische Sinusitiszeichen“ z. T. sogar signifikant negativ korrelierten: vorangegangene Sinusitis RR 0,4 (0,2–0,8), Schmerz beim Vorbeugen 0,9 (0,4–1,8) und Schwellung über den Kieferhöhlen 0,6 (0,3–1,2).

CRP korrelierte signifikant mit einem positiven Punktionsbefund:

CRP	RR	95 % CI
> 49mg/L	7,4	3,1–18,0
49–25mg/L	3,5	1,4– 8,6
24–11mg/L	2,7	1,2– 6,1

Diskussion:

Eine methodisch sehr aufwändige Arbeit, die eine Cut off-Grenze von 10mg/l findet. Wer sich an diese Grenze hält, ist wohl auf der sicheren Seite. Auffällig ist die hohe Inzidenz von 53 % positiven Punktionen. Eitriges Sekret ist aber nur ein Surrogatparameter, in RCT spricht tatsächlich nur einer von 15 Patienten auf AB-Behandlung an! Ähnliches ist bei der akuten Bronchitis bekannt: Jede 2. Virus-Bronchitis hat ein „eitriges“ Sputum, aber nur eine von 20 spricht auf AB-Therapie an. Die trübe Farbe kommt von Zelldetritus, im Vergleich zu klarem Sekret steigt bei der akuten Bronchitis die Inzidenz eines bakteriellen Infekts aber lediglich von 5 auf 10 %.

Klinische Ansprechrare

Einen ganz anderen, aber für den Patienten relevanten Weg geht eine Metaanalyse, die die Ansprechrare auf Antibiotikum versus Placebo in 9 Studien mit 2.547 Patienten vergleicht. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 14 Tage, nur einer von 15 Patienten profitiert von einer antibiotischen Behandlung. Diese Zahl stimmt mit den Daten, die von der akuten Bronchitis (1:19) und von der akuten Otitis (1:16) bekannt sind, überein. Die Autoren erachten auch bei länger als 7 Tage andauernden Symptomen eine Antibiose nicht für sinnvoll.

(Young J. et al.; *Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a metaanalysis of individual patient data. Lancet 2008 15,371:908-14*)

Ausführliche Informationen zum Thema auch in der DEGAM-Leitlinie Rhinosinusitis: http://leitlinien.degam.de/uploads/media/Langfassung_Rhinosinusitis-005B.pdf

Konjunktivitis bei Kindern



Bei Kindern mit milder Konjunktivitis ohne periorbitale Entzündung ist keine Behandlung mit antibiotischen Augentropfen notwendig

Frühere Arbeiten zu diesem Thema stammen ausschließlich aus Krankenhäusern. In Allgemeinpraxen in GB wurden 327 Kinder zwischen 6 Monaten und 12 Jahren 3-fach verblindet (Ärzte, Kinder und Eltern) entweder mit Augentropfen mit 0,5% Chloramphenicol oder mit destilliertem Wasser 4x täglich bis zum Verschwinden der Symptome behandelt. Nachuntersuchung am 7. Tag, Telefoninterview der Eltern nach 6 Wochen. Der häufigste nachgewiesene Keim war *Haemophilus Influenzae* bei 61%, Kinder mit schwerer Konjunktivitis (z.B. periorbitale Entzündung) wurden ausgeschlossen.

Resultate:

Es fand sich kein signifikanter Unterschied: abgeheilt nach 7 Tagen Interventionsgruppe 86%, Kontrollgruppe 83% ARR 3,8% (95%CI -4,1bis+11,8) die Rezidivrate innerhalb 6 Wochen war ebenfalls gleich: Intervention 4%, Kontrolle 3%

Kommentar: Chloramphenicolhaltige Augentropfen gelten mittlerweile wegen des Allergierisikos als obsolet, Alternativen: Refobacin, Norfloxacin, diese Studie schloss nur Kinder bis 12 Jahre ein.

(Quelle: www.evimed.ch)

Akute Bronchitis

🤔 Nur einer von 20 Erkrankten profitiert von einer antibiotischen Behandlung die meisten Erkrankungen sind viral, nur in 5 % liegt primär eine ambulant erworbene bakterielle Pneumonie (CAP) vor, oder kommt es auf dem Boden eines Virusinfektes zu einer bakteriellen Superinfektion. Im Durchschnitt dauert die akute Bronchitis 18 Tage, generelle Antibiose verkürzt im Durchschnitt die Dauer wegen der niedrigen Prävalenz bakterieller Ursachen nur um ½ Tag.

Zu Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Ursache sind drei Alarmsymptome zweckmäßig: Fieber mehr als ein Tag $>38^{\circ}$, Kreislaufbeeinträchtigung die zur Bettruhe zwingt und Dyspnoe in Ruhe oder bei minimaler Anstrengung. Zu beachten ist, dass das Alarmsymptom Fieber bei älteren Patienten in bis zu 30% der Fälle fehlt! Die Farbe des Sputums ist nicht zur Unterscheidung viral oder bakteriell geeignet, jeder 2. Virusinfekt zeigt grünes Sputum, die Inzidenz bakterieller Ursachen ist aber etwa um den Faktor 2 häufiger.

Liegt keines der Alarmsymptome vor und ist die Lungenauskultation unauffällig, kann auf weitere Diagnostik verzichtet und symptomatisch therapiert werden (kein Antibiotikum).

Bei Vorliegen eines der Alarmsymptome, Fieber, Bettlägerig Dyspnoe, bei über 70-Jährigen und in Zweifelsfällen sollte eine CRP-Messung oder ein Thorax-Röntgen durchgeführt werden.

Für Kinder gilt am 2. Krankheitstag ein CRP von $>25\text{mg/L}$ als bakteriell. Bei Erwachsenen sind CRP-Werte ab dem 2. Krankheitstag unter 25mg/L mit großer Wahrscheinlichkeit viral, $>50\text{mg/L}$ wahrscheinlich, $>100\text{mg/L}$ nahezu sicher bakteriell.

Therapie:

virale akute Bronchitis: symptomatisch Paracetamol, Codein

bakterielle akute Bronchitis: <60 Jahre Amoxicillin, >60 Jahre Amoxicillin + Clavulansäure

Im November 2006 ist im New England Medical Journal ein vielbeachteter Übersichtsartikel zur akuten Bronchitis erschienen Eine deutsche Zusammenfassung dieses Artikels finden sie in der TGAM-Information 1-2007 www.tgam.at

Erreger:

Im Allgemeinen gelten Influenza A und B, Parainfluenzavirus, Respiratory syncytial Virus, Coronaviren, Adenoviren und Rhinoviren als Auslöser, ihre Zahl wird auf 200-300 geschätzt. Bei Kindern im ersten Kindergartenjahr gelten 10 Infekte/Jahr als normal. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Inzidenz auf Grund der Immunisierung gegen bereits durchgemachte Keime stetig ab.

Diagnostik:

Die akute Bronchitis ist eine klinische Diagnose, sie bezeichnet eine selbstlimitierende Entzündung von Trachea und Bronchien mit dem Leitsymptom Husten ohne Lungenentzündung. In den ersten Tagen der Infektion ist eine Unterscheidung von milden Infekten der oberen Atemwege nicht möglich, von akuter Bronchitis spricht man wenn der Husten mehr als 5 Tage andauert. Der Husten dauert 10-20 im Mittel 18 Tage, Verläufe von mehr als 4 Wochen sind möglich. 50% der Patienten haben gelblich grünen Auswurf, 40% eine vorübergehende Einschränkung der Lungenfunktion. Ob die akute Bronchitis auch Auslöser der chronischen Bronchitis ist, ist unklar. In einer Arbeit werden 34% chronische Bronchitis oder Asthma in einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren festgestellt, allerdings fehlt in dieser Untersuchung eine Kontrollgruppe.

Differentialdiagnosen:

Die akute Bronchitis muss von akuter Entzündung der kleinen Atemwege abgegrenzt werden: Bronchiolitis, Pneumonie, Asthma und exacerbierte COPD (Chronical Obstructive Pulmonary Disease) Diese zeigen typischerweise stärker werdenden Husten mit beschleunigter Atmung, Giemen, Atemnot und Kreislaufproblemen:

NEMJ 11/2006: "At the bedside, cough in the absence of fever, tachycardia, and tachypnea suggests bronchitis, rather than pneumonia. In fact, the presence of normal vital signs and the absence of rales and egophony on chest examination minimize the likelihood of pneumonia to the point at which further diagnostic testing is usually unnecessary" [12] An exception, however, is cough in elderly patients; pneumonia in elderly patients is often characterized by an absence of distinctive signs and symptoms. Among patients 75 years of age or older who had community-acquired pneumonia, only 30% had a temperature above 38°C, and only 37% had a heart rate of more than 100 beats per minute.[13]

Wenn keine Zeichen für eine Entzündung der tiefen Atemwege vorliegen ist ein Thorax-Röntgen nicht indiziert.[14] Cave: Bei älteren Menschen fehlen diese Alarmsymptome aber oft!

Es gibt Schnelltests für einzelne Pneumonie-Erreger wie Pneumokokken und Legionellen, in der Allgemeinpraxis stehen diese aber kaum zur Verfügung. Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) ist heute schon in den meisten Praxen binnen weniger Minuten möglich.

Im Laufe der Erkrankung muß mit ca 5% bakteriellen Sekundärinfektionen gerechnet werden, die Erkrankten sollten auf diese Komplikationsmöglichkeit hingewiesen werden. Vielfach wird die „prophylaktische“ Antibiotika-Verschreibung mit Zeitdruck in der Praxis begründet, eine neue Arbeit mit 4000 Erwachsenen zeigte dass die Konsultation mit Antibiotikum-Verschreibung im Durchschnitt 14,2 Minuten, ohne 15,2 Minuten in Anspruch nahm.[15]

Therapie:

	1.Wahl	2.Wahl	Reserve	Anmerkung
Akute Bronchitis	Paracetamol Codein	Acetyl-Salicylsäure	ß-Mimetika bei Obstruktion	Schleimlöser nicht zweckmäßig

Subglottische Laryngitis oder supraglottische Laryngitis?

	Subglottische Laryngitis sog. „Pseudokrupp“	Supraglottische Laryngitis
Erreger	Viral	Hämophilus influenzae
Inspiratorischer Stridor	+	+
Bellender Husten	+	-
Heiserkeit	+	-
Speichelfluss klosige Sprache	-	+
Fieber	(+)	++
Verlauf	Subakut	Hochakut
Altersgipfel	1-3 Jahre	2-6 Jahre
Therapie	Betnesol Brause 1 Tabl./5 kg/KG	Sofortige stationäre Einweisung

Bei Verdacht auf Epiglottitis sollte die Einweisung erfolgen.

Bereits die Inspektion des Halses kann zu einem reflektorischen Bronchospasmus führen, der die sofortige Intubation erforderlich macht. Therapie: Cephalosporin

Deshalb vor Racheninspektion hier kurz nachlesen und dann genau abklären:

- ➔ starker Speichelfluss durch die Schluckstörung
- ➔ hohes Fieber,
- ➔ hochakuter Verlauf,
- ➔ aber keine heisere Sprache

dann nicht untersuchen sondern sofort mit NAW einweisen. (die Supraglottische Laryngitis ist Gott sei Dank extrem selten)

COPD Exacerbation

😊 **Akute Exacerbationen der COPD könne viral oder bakteriell sein, die Prävalenz bakterieller Erkrankungen ist deutlich höher als bei der akuten Bronchitis.**
Klinische Alarmsymptome sind Zunahme des Auswurfes, Zunahme der Dyspnoe und dunkleres Sputum im Vergleich zu vor der Exacerbation. Jedes dieser Symptome findet sich auch bei viralen Infekten, je mehr Symptome vorliegen desto wahrscheinlicher ist eine bakterielle Exacerbation. Die Bestimmung der CRP ist hilfreich zur Differenzierung, COPD-Patienten haben im Intervall höhere CRP-Werte bis zu 10mg/L, ab dem 2. Krankheitstag bei CRP unter 25mg/L mit großer Wahrscheinlichkeit viral, >50mg/L wahrscheinlich, >100mg/L nahezu sicher bakteriell.
Therapie: <60 Amoxicillin, >60 Amoxicillin + Clavulansäure, bei schwerer Dyspnoe zusätzlich orale Steroide. Bei Ansprechen auf das AB sinkt der CRP-Wert in 24-48h auf 50%, allerdings senken auch Steroide das CRP!

Erreger:

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Grünlich übelriechender Auswurf : Mischinfektionen mit *E.coli*, Klebsiellen

Diagnostik:

Eine chronische Bronchitis wird mit Husten an den meisten Tagen durch mehr als 3 Monate in 2 aufeinanderfolgenden Jahren definiert. Patienten mit chronischer Bronchitis erleiden häufig fieberhafte bakterielle Bronchitiden, welche die Grundkrankheit weiter verschlechtern. Deshalb ist jede bakterielle Exacerbation frühzeitig antibiotisch zu behandeln.

Therapie:

Da Pneumokokken Resistenzen gegen Amoxicillin mit 2% selten sind [16] ist diese Substanz 1. Wahl. Cephalosporine haben ein ähnliches Wirkspektrum, verteuern aber die Therapie. Pneumokokken sind zu 60% resistent gegen Tetracycline, bei älteren Patienten überwiegen aber Mischinfektionen mit gramnegativen Keimen, hier sind Tetracycline und TMPS gut wirksam. [17]

	1.Wahl	2.Wahl	Reserve	Anmerkung
Bakterielle Exacerbation der chronischen Bronchitis	Amoxicillin	Kinder: Amoxicillin+Clavs . Erwachsene: Ampicillin+Sulbactam	Cephalosporine	Tetracycline, TMPS bei Mischinfektion ältere Patienten.

Pneumonie

Als Leitfaden für die Allgemeinmedizin besprechen wir hier vorrangig nur die außerhalb des Krankenhauses erworbenen Lungenentzündungen.

Erreger:

Streptococcus pneumoniae 40-60%

Haemophilus influenzae 5-10%

Moraxella catarrhalis , Chlamydophila pneumoniae zusammen 5-15%
Mycoplasma pneumoniae 5-18% (besonders bei Kindern und jungen Erw.)
Legionellen 1-5% (vor allem ältere Pat.)
Viren –20% (besonders bei Kindern)

klassische Pneumonie

Die Pneumonie ist bei jüngeren Menschen meist durch hohes Fieber, deutliche Kreislaufschwäche und ausgeprägtes subektives Krankheitsgefühl und mit einem plötzlichen Beginn der Symptome gekennzeichnet, bei Patienten über 70 fehlen diese Alarmsymptome häufig!

Bronchopneumonie

Äthiologisch unterscheidet man von der klassischen Pneumonie (Pneumokokken) die Bronchopneumonie als Sekundärinfektion einer akuten Bronchitis mit entsprechender Vorgeschichte und die sogenannten atypischen Pneumonien:

Mycoplasmenpneumonie

20 - 30% aller Pneumonien bei Kindern und jungen Erwachsenen durch Mykoplasmen verursacht. Über alle Altersgruppen gerechnet findet man ca 8%. Die Infektionen treten verstärkt in der kalten Jahreszeit auf. Alle paar Jahre finden sich Mycoplasmenpneumonien gehäuft in Form kleiner Epidemien. Typischerweise beginnt die Mykoplasmenpneumonie mit einer grippeähnlichen Symptomatik: Fieber, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Husten. Im Gegensatz zur "klassischen" Pneumokokken-Pneumonie entwickeln sich die Beschwerden viel langsamer, so dass die Ausbildung des vollen Krankheitsbildes meist mehrere Tage dauert.

Die Patienten sind im Allgemeinen jünger und gesünder als bei der klassischen Lungenentzündung.

Der Auskultationsbefund ist zumeist gering, der Röntgenbefund aber ausgeprägt: er zeigt multiple Entzündungsherde über die Lunge verteilt.

In ca. 10 - 20% der Fälle tritt ein flüchtiges masernähnliches Exanthem auf.

Legionellose

1-5% der stationär behandelten Pneumonien sind Legionellosen. Als Risikofaktoren gelten

- Diabetes
- Steroidmedikation
- chronische Krankheiten
- Z.n. chirurgischen Eingriffen
- Nikotin- und Alkoholabusus
- Alter über 60
- männliches Geschlecht
- gleichzeitiger Durchfall

Legionellen-Schnelltests können das Antigen 24 h nach Krankheitsbeginn im Harn nachweisen, derzeit stehen diese jedoch nur Spitälern zur Verfügung. In der ambulanten Behandlung ist derzeit nur eine empirische Verdachtsdiagnose möglich.

Chlamydienpneumonie

Weniger als 1% aller Pneumonien gehen auf Chlamydophila zurück.

Die Krankheitsanzeichen einer Chlamydophila-Pneumonie entsprechen einer atypischen Pneumonie. Bei dieser Form der Pneumonie steht ein hartnäckiger, meist trockener Husten im

Vordergrund. Häufig klagen die Patienten auch über Fieber und Muskelschmerzen. Wenn die Erkrankung nicht richtig oder gar nicht behandelt wird, ist sie oft sehr langwierig (Dauer bis zu 3 Monaten). Quelle: www.lungenaerzte-im-netz.de

Hier sei eine kritische Anmerkung gemacht: In der Praxis begegnen uns häufig Patienten mit dem typischen klinischen Bild einer akuten viralen Bronchitis, denen aufgrund eines Chlamydia pneumoniae IgA Antikörpertiters oft über lange Zeit Macrolide verordnet wurden, häufig ohne den gewünschten Erfolg. Eine Arbeitsgruppe um Prof Welte hat 3500 ambulant erworbene Pneumonien (community aquired pneumonia CAP) ausgewertet, bei knapp der Hälfte war ein Erregernachweis möglich, Chlamydia pneumoniae fand sich in <1%

Quelle: Welte T, Marre R, Suttorp N; Kompetenznetzwerk "Ambulant Erworbene Pneumonie" (CAPNETZ).

Chlamydien und Mycoplasmenpneumonien sind mit vergleichsweise geringerem CRP-Anstieg vergesellschaftet, >40mg/L gilt als cut off-Grenze.

Diagnostik:

Fieber, beschleunigte Atmung, allgemeine Schwäche, Tachycardie, klingende Rasselgeräusche und Dämpfung in der Lungenperkussion lassen an eine Lungenentzündung denken. Bei älteren Patienten fehlen diese Leitsymptome aber in bis zu 70% (siehe Kapitel akute Bronchitis). Blutbild und CRP stehen in der Ordination, nicht aber beim Hausbesuch zur Verfügung. Bildgebende Diagnostik: ev. Thorax-Rö

Die Bronchopneumonie tritt in ca 5% als Komplikation einer akuten Virus-Bronchitis auf.

Die klassische Pneumokokken-Pneumonie ist durch plötzlichen Beginn und Verschattung im Thorax-Rö innerhalb anatomischer Grenzen (Lobärpneumonie) gekennzeichnet.

Die atypische Pneumonie beginnt eher schleichend mit grippeähnlichen Prodromen, also ähnlich der Bronchopneumonie mäßiger Leukozytose und CRP >40mg/L auf. Im Röntgen disseminierte interstitielle Infiltrate die anatomischen Grenzen überschreitend.

Die Unterscheidung Bronchopneumonie, typische oder atypische Pneumonie ist in der Praxis nur in Ausnahmefällen möglich, die Therapiewahl erfolgt empirisch:

Bei unter 60 jährigen ohne Begleiterkrankung dominieren neben Pneumokokken Mycoplasmen, Chlamydia und H. Influenzae, Mittel der Wahl sind daher Makrolide.

Im höheren Alter, bei Diabetes und Alkoholismus ist häufiger mit Gram-negativen Keimen aber auch Staphylokokken zu rechnen. Mittel der Wahl: Amoxicillin + Clavulansäure.

Bei Nichtansprechen können beide Mittel kombiniert werden.

Ältere Gyrasehemmer (Ciprofloxacin) sind wegen der häufigen Pneumokokkenresistenz nicht zweckmäßig, Levofloxacin sollte wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung und ungünstigerem NW-Profil ambulant die 2. Reserve bleiben.

Therapie:

	1.Wahl	2.Wahl	Reserve	Anmerkung
Pneumonie < 60° ohne RF	Clarithromycin 2x250mg	Amoxicillin	Clarithromycin + Amoxicillin+Clav	Levofloxacin nur bei KI oder Versagen d. 2. Wahl
Pneumonie > 60, Diabetiker Alkoholkrank	Amoxicillin+Clav	Clarithromycin 2x250mg	Clarithromycin + Amoxicillin+Clav	Levofloxacin nur bei KI oder Versagen d. 2. Wahl

Pneumonie Letalitäts-Risiko

CRB-65 Kriterien 0-4 Punkte:		
C	Confusion	Verwirrtheit
R	Respiratory Rate	Atemfrequenz >30/min
B	Blood pressure	RR systolisch <90, diastolisch <60
65	Age	Alter > 65

CRB-65 Index	Letalitätsrisiko	Behandlung
0	Niedrig (1.2%)	Ambulant
1-2	Moderat (8.1%)	Eventuell stationär
3-4	Hoch (31%)	Unbedingt stationär

Stellenwert von Lungen-Auskultation und Perkussion

Wie zuverlässig kann mit der klinischen Untersuchung eine Pneumonie diagnostiziert werden?

Die klinische Untersuchung eines Patienten mittels Palpation, Auskultation und Perkussion wird noch immer als Basis einer ordentlichen internistischen Beurteilung gelehrt und praktiziert. Wie gut Ärzte allein mit der klinischen Untersuchung Patienten mit Pneumonie identifizieren wurde in einer Studie geprüft.

Studiendesign: Ausführliche klinische pulmonologische Untersuchung (Auskultation, Palpation, Perkussion, auskultatorische Perkussion) innerhalb von maximal 4 Stunden durch drei Fachärzte, die keine Kenntnis der Krankengeschichte und sonstigen Befunde hatten. Die Übereinstimmung der klinischen Beurteilung zwischen den Untersuchern und mit dem Röntgenbefund als Goldstandard wurde geprüft. Die klinische Untersuchung durch die Experten dauerte im Schnitt 10 Minuten.

Die Fachärzte stimmten bei folgenden Befunden nur schlecht überein: Beurteilung von Bronchophonie, Bronchialatmen, Perkussion. Die Sensitivität der klinischen Diagnose der drei Fachärzte betrug 47-69%, die Spezifität 65-75%,

Kommentar: Die klinische Untersuchung eines älteren Patienten, der wegen akutem Husten die Sprechstunde aufsucht, ist auch bei gut ausgebildeten Fachärzten unzuverlässig in Bezug auf die Diagnose einer Pneumonie. Die klinische Untersuchung erfüllte in dieser Studie in Bezug auf die Diagnose einer Pneumonie nicht die minimalen Gütekriterien, welche an brauchbare diagnostische Tests gestellt werden. Von allen klinischen Zeichen hatte die Auskultation im Sitzen und in Seitenlage die beste Aussagekraft. Die klinische Untersuchung kann daher bei der Differentialdiagnose „akute Pneumonie“ ohne wesentlichen Verlust an nützlicher Information auf die Auskultation beschränkt werden. Die Fachärzte hatten vor der Untersuchung jedes mal ein Tonband mit Referenzgeräuschen abgehört. In der Praxis dauert die Auskultation und Perkussion auch kaum 10 Minuten. Wir sollten uns der Schwächen dieser Methode also bewusst sein, ergänzend die CRB-65 Regel anwenden, und ein Thorax-Röntgen besonders bei älteren multimorbiden Patienten erwägen. Wertvoll ist die CRP-Messung, die etwa 16-24h nach Symptombeginn einen Anstieg zeigen kann.

Noch ein kleiner Praxis-Tipp: Zwei Drittel der Pneumonien in dieser Studie betrafen die rechte Lunge, der überwiegende Teil davon den unteren Lungenlappen. Im Zweifelsfalle schreiben sie imm immer: „V.a. *Pneumonie rechts basal*“ ☺¹²

1 Verfasser: Joachim Fischer, 27.10.2000 © 2010 Hortenzentrum

2 Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? Wipf JE, et. al. Arch Intern Med. 1999; 159:1082-7

Harnwegsinfekte

😊 Die unkomplizierte akute Cystitis der Frau ist eine selbstlimitierende Erkrankung, die antibiotische Behandlung dient nur der raschen Symptomlinderung. Auch häufig rezidivierende unkomplizierte Blasenentzündungen der Frau bedürfen keiner umfangreichen Abklärung. Es gibt derzeit weder das ideale Harnwegantibiotikum, noch das ideale Anwendungsschema, es existieren zahlreiche divergierende Leitlinien. Durch die Antibiotika-bedingte Veränderung der Scheiden- und Darmflora werden Rezidive begünstigt. Deshalb wird vielfach die Single-Shot oder Kurzzeitbehandlung über 3 Tage einer konventionellen Antibiose über 5-7 Tage vorgezogen. Die Abheilungsraten erreichen 90% der konventionellen Therapie, die Rezidivrate wird aber mit 1/3 weit geringer angegeben.

Eine Therapiemöglichkeit ist Trimetoprim einmalig 300 mg, bei Besserung binnen 24h zuwarten, wenn Symptome binnen 14 Tagen nach der einmaligen Gabe wieder auftreten konventionelle Anwendung von 2x100mg Trimetoprim durch 8 Tage. Bei Nichtansprechen auf die Single-Shot-Behandlung binnen 24h alternativ 3g Fosfomycin (Monuril®) als Single – Shot.

Die Rolle der Chinolone wird kontroversiell beurteilt, die DEGAM-Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“ stuft sie als therapeutische Reserve und nicht Mittel der 1. Wahl ein, internationale Leitlinien sehen eine Single-Shot-Therapie mit Chinolonen als gleichwertige Alternative zu TMP an.

😊 Eine asymptomatische Bakteriurie - auch bei Dauerkathederpatienten - soll nicht antibiotisch behandelt werden, ausgenommen bei Schwangeren oder vor operativen Eingriffen im Urogenitaltrakt!

Erreger:

E. coli in 80-90% der unkomplizierten Harnwegsinfekte

Pseudomonas häufig bei komplizierten HWI's,

Anmerkung: „Das“ unumstrittene HWI-Antibiotikum der 1. Wahl gibt es derzeit nicht, es ist uns bewusst, dass der Versuch einer Therapieempfehlung in kurzer tabellarischer Form immer Fragen offen lässt. Die TGAM hat von Februar bis Juni 2010 unter Mitarbeit von ca. 40 KPJ-StudentInnen zu diesem Thema eine multizentrische Beobachtungsstudie durchgeführt. Am Ende des Kapitels stellen die beiden Diplomandinnen diese kurz vor.

unkomplizierter HWI:

Als unkomplizierte Harnwegsinfekte gelten typische plötzlich auftretende Blasenbeschwerden bei jüngeren Frauen. Diese erfordern auch bei mehrmaligem Auftreten keine Abklärung. Therapie der Wahl ist Trimetoprim einmalig 300mg oder durch 3 Tage 2x 100mg.

Die nur 3-tägige Anwendung erreicht mit 90% ähnliche Heilungsraten wie längere Gabe, auch die einmalige Gabe von 300 mg wirkt ähnlich gut, wegen der geringeren Beeinträchtigung der Darm- und Scheidenflora liegt die Rezidivrate bei kürzerer Anwendung wesentlich niedriger.

Die Fixkombination mit dem Sulfonamid Sulfomethoxazol wirkt nicht besser [18,19] steht aber mit 5.9% allergischer Haut-Reaktionen an der Spitze aller Arzneimittalexantheme! [20]

Frauen in Pflegeheimen, mit Restharnproblemen u.ä. sollten 2x100mg Trimetoprim durch 7 Tage bekommen.

HWI-Rückfall:

Tritt innerhalb von 2 Wochen ein erneuter HWI ein, spricht man von einem Rückfall, man behandelt mit dem selben Medikament in der Regel Trimetoprim durch 10 Tage.

Neuinfektionen:

Bei neuerlichem HWI später als 2 Wochen spricht man von einer Neuinfektion. Neuinfektionen werden wieder mit einer Kurzzeit-Therapie behandelt, bei häufigen Neuinfektionen ist eine Harnkultur indiziert. Besteht ein zeitlicher Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr kann vorbeugend nach dem GV 100mg Trimetoprim einmalig gegeben werden. Entgegen häufig gegebenem Rat ist die Blasenentleerung nach GV nicht vorbeugend wirksam, für Preiselbeersaft gibt es nur eine kaum valide Studie mit 19 Frauen, 9 beenden die Studie vorzeitig, eine Kontrollgruppe fehlt. [19]

Komplizierte Harnwegsinfekte:

Dauerkathederträger, Nierenbeckenentzündung, Männer, Kinder unter 12, Schwangere, Diabetiker, Immunsuppression, Niereninsuffizienz, Zystennieren, Harnwegsanomalien, Tumore der Harnwege, Nierensteine.

Grundsätzlich werden die selben Antibiotika wie für unkomplizierte Harnwegsinfekte aber bis zu 2 Wochen angewendet. Beim Mittel der 2.Wahl (Amoxicillin+Clavulansäure) bestehen Bedenken, dass gerade bei älteren Männern die Konzentration im Prostata-Gewebe zu niedrig ausfällt, hier wären Gyrasehemmer überlegen. Vor Behandlungsbeginn sollte jedenfalls ein Harn für die Kultur gewonnen werden.

Asymptomatische Bakteriurie:

Findet sich bei 5% der Erwachsenen unter 60 Jahre, mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz, bei Dauerkathederträgern sind es nach 1 Monat nahezu 100%. Solange asymptomatisch keine Behandlung, bei symptomatisch werden muss der Dauerkatheder wegen der Urosepsis-Gefahr entfernt werden. Behandlung als komplizierter HWI. [19,21]

Ausnahme: Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie: Bei Schwangeren oder vor operativen Eingriffen im Urogenitaltrakt.

Therapie:

	1.Wahl	2.Wahl	Reserve	Anmerkung
Unkomplizierte Zystitis	2x100 mg Trimetoprim 3 Tage oder 1x300mg	Amoxicillin + Clav.	Gyrasehemmer TMPS	
Rückfälle < 2 Woche	2x100 mg Trimetoprim 8 Tage	Amoxicillin + Clav.	Gyrasehemmer TMPS	
Komplizierte Harnwegsinfekte	2x100 mg Trimetoprim 14 Tage	Amoxicillin + Clav. oder Gyrasehemmer, TMPS		
Asymptomatische Bakteriurie	Keine Therapie			Ausgenommen Schwangere und präoperativ

TGAM-Studie: „Antibiotikatherapie der akuten Zystitis“

Unterschiede in der Ansprech- und Rezidivquote zwischen Single-Shot, Kurzzeit-Behandlung versus konventioneller Behandlung.

Eine prospektive, multizentrische, longitudinale Beobachtungs-Studie in AM-Lehrpraxen

Betreuer: Prof. Wolfgang Prodingner

Studienleiter: Dr. Herbert Bachler

Diplomandinnen: cand. Med. Daniela Donauer und cand. med. Melanie Ritter

Fragestellung

Akute Zystitiden bei Frauen zu den häufigsten Krankheitsbildern in der Allgemeinpraxis, etwa die Hälfte aller Frauen erleidet mindestens einmal im Laufe ihres Lebens einen HWI und bei jeder Vierten tritt ein Rezidiv auf. Bei der Wahl des Antibiotikums gibt es sehr unterschiedliche Empfehlungen, ein etabliertes Mittel der 1. Wahl gibt es nicht. Ob Trimetoprim und Amoxicillin noch ausreichen oder Fosfomycin bevorzugt werden sollte, wird kontrovers diskutiert. Ebenso kontroversiell sind die Literaturangaben bei Nitrofuradantin. Chinolone haben in der Literatur vorwiegend Reservestatus, in der Praxis werden sie aber häufig als first line Therapie eingesetzt. Die meisten Daten zur AB-Therapie der akuten Zystitis stammen aus dem stationären Versorgungsbereich das Ziel der Studie war den ambulanten Versorgungsbereich zu untersuchen indem die konkurrierenden Therapieansätze zu vergleichen wurden. Welches Antibiotikum zeigt die beste Wirkung, hat die wenigsten Nebenwirkungen und die geringste Resistenzlage, unterscheidet sich die Rezidivquote?

Jede antibiotische Behandlung führt bei Frauen abhängig von der Behandlungsdauer durch Beeinträchtigung der Vaginalflora in Folge zu häufigeren HWI's. Die Kurzzeittherapie ist in der Praxis noch nicht voll etabliert. Die Arbeit untersucht deshalb den Unterschied der Rezidivquote zwischen „single Shot“, drei Tages-Therapie oder konventionelle Behandlung über 5-7 Tage.

Durchführung

Die Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin finanziert die Studie, Dr. Herbert Bachler ist Studien-Leiter. Im Jänner 2010 wurde der die Studie von der Ethikkommission Innsbruck überprüft. 7 Praxen haben an der Studie teilgenommen: Dr. Herbert Bachler, Dr. Christoph Fischer, Dr. Eva – Maria Frischhut – Schiffer, Dr. Peter Glanz, Prof. Dr. Peter Kufner, Dr. Klaus Pissarek, und Dr. Artur Wechselberger. Von Februar 2010 bis Juni 2010 wurden die Daten von HWI – Patientinnen gesammelt. Die beteiligten Praxen lieferten pro Woche im Schnitt ca. 1-2 Proben.

Von ca. 40 StudentInnen des Klinisch – Praktischen – Jahres in den teilnehmenden AM-Lehrpraxen wurden die Fragebögen erhoben einen Harnstreifentest durchgeführt, der Harn mit einer 10µL Impföse auf CLED-Agarplatten beimpft und 24h bei 36° inkubiert. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen über 18 Jahren mit typischen Symptomen eines HWI. Männer, Schwangere und Patientinnen mit Harnkatheter wurden ausgeschlossen.

Die beiden Diplomandinnen holten die zwischenzeitlich gekühlten CLED-Agar-Platten wöchentlich in den Praxen ab, um jeweils eine Einzelkolonie in einen Stichagar zu überimpfen, 24h zu inkubieren und dann gekühlt zu asservieren. Dies erfolgte im Labor der Mikrobiologie unter Anleitung von Herrn Prof. Wolfgang Prodingner.

Die Patientinnen wurden nach 2 Wochen und 3 Monaten angerufen, und nach dem Ansprechen der Antibiotikatherapie, Nebenwirkungen und eventuellen Rezidiven zu befragen.

Durch die renale Ausscheidung erreichen Antibiotika im Harn wesentlich höhere Konzentrationen als im Plasma, Wirkunterschiede zwischen in vitro und in vivo sind deshalb von Interesse. Die geplante Studie prüft deshalb nicht nur die Resistenz im Labor, sondern auch das klinische Ansprechen. Ab September 2010 werden die im Stichagar konservierten Keime mittels bunter Reihe identifiziert und die in vitro gefundene Sensibilität/Resistenz mit der klinischen Ansprechrquote verglichen.

Nach Fertigstellung der Diplomarbeiten werden die Studienresultate unter www.tgam.at abrufbar

sein.

Hautinfektionen

Erreger:

Staphylokokken, Streptokokken

Mittel der Wahl sind penizillinasefeste β -Laktam-Antibiotika, bei Allergie Erythromycin oder orale Cephalosporine

Therapie:

	1.Wahl	2.Wahl	Reserve	
Haut und Weichteile	Kinder: Amoxicillin+Clav . Erwachsene: Ampicillin+Sulbactam	Cephalosporine	Erythromycin	Kein Vorteil bei neueren Makroliden

Lyme-Borreliose

Erreger:

Borrelia Burgdorferi

In Mitteleuropa sind derzeit nur 0.1-1% aller Holzböcke (*Ixodes ricinus*), so die offizielle Bezeichnung der „Zecken“, mit dem FSME Virus infiziert, aber schätzungsweise 20-30% sondern *Borrelia Burgdorferi* im Speichel ab.

Durch Zecken können aber auch *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, Ehrlichien und Rickettsien (*Rickettsia conorii*) übertragen werden. Bei letzteren ist die Wirksamkeit von Amoxicillin fragwürdig.

Diagnostik:

Infektionen mit dieser erst 1983 entdeckten Mikrobe begegnen uns in der Praxis in 2 verschiedenen Stadien:

Erythema migrans: Nach Zeckenbissen beobachtet man meist eine Hautrötung. Bis zur Größe einer 2 € Münze kann beobachtet werden. Nimmt die Rötung weiter zu, oder entwickelt sich eine ringförmige Hautrötung, sollte antibiotisch behandelt werden. Meist, aber nicht in allen Fällen war ein Zeckenbiss Tage bis Wochen zuvor beobachtet worden, in Einzelfällen ging das Erythema migrans auch auf Mückenstiche zurück.

Neuroborreliose: Bleibt das Erythema migrans unbemerkt und unbehandelt, so kommt es Wochen bis Monate später bei einem Teil der Infizierten zu Arthritis, heftigen Neuralgien, viele früher idiopathisch bezeichneten Fazialisparesen entpuppen sich jetzt als Neuroborreliose.

Offenbar entwickeln nicht alle Infizierten diese Spätsymptome, auch klinisch Gesunde haben häufig positive Antikörpertiter. [22] Nach erfolgreicher Behandlung bleiben die Antikörper oft noch lange hoch. Deshalb ist die diagnostische Aussagekraft der Borrelienserologie begrenzt,

die Diagnosestellung Neuroborreliose sollte in kritischer Zusammenschau mit den klinischen Befunden erfolgen.

Therapie:

	1.Wahl	2. Wahl	Reserve	Anmerkung
Erythema migrans	Doxycyclin 2x100mg 10-20 Tage!	Amoxicillin (Kinder, Schwangerschaft)	Cefuroxim 2x500mg (Zinnat®)	
Lyme-Arthritis, Neuroborreliose	Doxycyclin 2x100mg 4 Wochen	Amoxicillin 4x500mg 4Wochen	Ceftriaxon (Rocephin®) 2g 1x täglich 2-3 Wochen Oder 2x10 MioPenizillin G i.v	Nur 70% Erfolg bei Doxycyclin und Amoxicillin, von den 30%Therapieversagern spricht jeder 3. auf Penizillin oder Ceftriaxon i.v. etwa gleich gut an.

Endokarditisprophylaxe

Erreger:
meist Streptokokken

Indikation:

Bisher galt die Indikation für Patienten mit abgelaufener Endokarditis, Herzklappenfehlern, Z.n. Klappenersatz und hypertropher Kardiomyopathie und Mitralklappenprolaps nur wenn ein Systolikum besteht. Nach den neuesten Guide-Lines wird nur mehr bei Z. n. Klappenersatz der Nutzen als gesichert bewertet. (a-t 7-2011) Die Antibiose soll 1 Stunde vor Eingriffen im Zahn und Mund-, Magen-Darm- und Urogenitalbereich stattfinden.

Therapie:

	1.Wahl	2.Wahl	Reserve	Anmerkung
Endokarditisprophylaxe	Amoxicillin 1x 3g	Erythromycin 1.5g davor, 500mg 6 Std danach	Clindamycin 1x 600mg	Britische Leitlinie

Literatur zum Kapitel Infekte in der AM-Praxis

- 1.. Linder, J.A. et al.: JAMA 2005 294: 2315-22
2. Arzneitelegramm 2/92 S: 19
3. Arzneitelegramm 2/96 S: 19

4. Daschner F, Am.J.Infect.Contr. 2002;30: 318-9
5. TGAM-Information 2006 « EBM für Praktiker » <http://www.tgam.at/archiv/info14-1.doc>
6. [Del Mar C, Glasziou P, Hayem M.](#)
7. [Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS, Canafax DM.](#)
8. Arzneitelegramm 3/96 S: 29
9. Evans K.L.: Brit. Med. J. 309 (1994), 1415
10. Lemmer B.: Arzneiverordnungsreport 2005, 485
11. Hammann K.F.: Arzneiverordnungsreport 2005, 872
12. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. JAMA 1997;278:1440-1445. [\[Abstract/Full Text\]](#)
13. Wenzel R.P, Fowler A.A, NEMJ 2006 355:2125-2130
14. Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1997;157:1453-1459. [\[Abstract\]](#)
15. Linder JA, Singer DE, Stafford RS. Association between antibiotic prescribing and visit duration in adults with upper respiratory tract infections. Clin Ther 2003;25:2419-2430. [\[CrossRef\]](#)[\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
16. Arzneitelegramm 12/94 S: 115
17. Arzneitelegramm 8/93 S: 82
18. Drug Ther. Bull. 33 (1995), 92
19. Arzneitelegramm 12/98 S: 112-114
20. Ring J. Angewandte Allergologie, Viehweg 1988: 235
21. [Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, Fingold S.](#)
22. Arzneitelegramm 6/97 S: 63

Influenza

Epidemiologie

In den Wintermonaten tritt meist im Februar eine saisonale Influenzaepidemie von ca. 6 Wochen Dauer auf. In diesen Wochen erkranken 1-5% der Bevölkerung. Genaue Zahlen gibt es nicht, die Schätzungen sind tendenziell zu hoch, da alle fieberhaften Erkältungserkrankungen in dieser Zeit ohne Erregernachweis der "Grippe" zugezählt werden.

Symptomatik

Im Unterschied zu der akuten Bronchitis, die vorwiegend nur bei Kindern 1-2 Tage >38° Fieber verursacht, sind plötzliches hohes Fieber bis 40° durch 4-5 Tage bei eher geringen Erkältungssymptomen typisch.

Diagnostik

Klinisch

Die Unterscheidung von der akuten Bronchitis ist klinisch am ersten Krankheitstag kaum möglich. Die akute Bronchitis (häufig auch als grippaler Infekt bezeichnet) ist ein viraler Infekt. Sie verursacht am 1. Krankheitstag 38-39° Fieber, am 2. Tag ist die Temperatur unter 38°. Mehr

als 38° am 2. Krankheitstag spricht eher gegen die akute Bronchitis.

Labor

Influenza-Schnelltests könnten sogar “bedside” in 15 Minuten durchgeführt werden, die Sensitivität liegt aber nur bei 75%. Mit der PCR-Methode existiert ein hochspezifischer und sensibler Test, der A/H1N1/2009 Ausbruch im Oktober hat aber die Grenzen aufgezeigt. Aus Kapazitätsgründen dauerte die Untersuchung etwa 4 Werktage.

Die Bestimmung des CRP ermöglicht am 2. Krankheitstag die Unterscheidung zwischen akuter (viraler) Bronchitis und einer bakteriellen Superinfektion. Bei der viralen Bronchitis steigt das CRP am 2. Krankheitstag nur mäßig an. Für Kleinkinder gelten Werte unter 10mg/L als wahrscheinlich viral, über 25mg/L als eher bakteriell. Für größere Kinder und Erwachsene <25mg viral, > 50mg wahrscheinlich bakteriell, Werte über 100mg/L sind mit hoher Wahrscheinlichkeit bakteriell.

Bei Influenza bleibt das CRP in den meisten Fällen ebenso niedrig wie bei viraler Bronchitis, in etwa 20% fand sich auch ohne bakterielle Superinfektion ein Anstieg bis 70mg/L. Es überlappt sich mit der “cut off“-Grenze für bakterielle Superinfektionen, die untersuchten Fallzahlen sind allerdings gering (eigene Daten 2009, 21 Messwerte bei 14 Erkrankten)

Prophylaxe

Hygienemaßnahmen zur Verminderung der Ansteckung

Influenzaviren können sowohl als Aerosol als auch als Schmierinfektion über Hände übertragen werden. In trockener Raumluft können Influenzaviren länger in Schwebe bleiben, möglicherweise treten deshalb Influenzaepidemien vorwiegend in der Heizperiode auf. Atemmasken sind am wirksamsten, wenn der Erkrankte sie trägt, wegen ungenügender Abdichtung und ungeschützter Augen ist der Träger einer Atemmaske nur teilweise geschützt. Auf den Händen bleiben Influenzaviren etwa 5 Minuten ansteckend, Handdesinfektion und Meiden von Händeschütteln werden empfohlen.

Saisonale Influenza-Impfung

Impfempfehlungen

In den meisten Ländern 65+ und Risikogruppen

gesicherter gesundheitlicher Nutzen

 Gesicherter Nutzen	 Kein Nutznachweis
● Rückgang der Mortalität bei Impfung von Herzinfarktpatienten ● Rückgang der Exacerbationsrate bei COPD ● Rückgang der Entgleisungen und Hospitalisierung bei Diabetes ● Gesicherte Wirkung bei Patienten in Pflegeheimen ● Senkung der Mortalität bei Altersheimpatienten durch Impfung von Pflegepersonal und Ärzten aber nur wenn	● Keine gesicherten Daten bei ambulanten Patienten ● Keine Senkung der Mortalität bei Kindern und jungen gesunden Erwachsenen ● Kein Nutzen bei Asthma ● Trotz Durchimpfungsrate von 65% in USA kein Rückgang der Gesamt-Mortalität

Volkswirtschaftlicher Effekt saisonale Influenzaimpfung

Nur die Impfung 65+ ist kostensparend für das Gesundheitssystem.

Die Impf-Kosten bei genereller Impfung gesunder Erwachsener zur Verhütung eines Hospitalisierungsfalles betragen ca. 25.000€.

Post-Expositionsprophylaxe mit Neuraminidasehemmern

Ohne Tamiflu erkrankten 7,4% mit Tamiflu 0,8% der engen Kontaktpersonen NNT=14

Therapie mit Neuraminidasehemmern

Antivirale Medikamente sind kein Ersatz für Impfungen

Neuraminidaseinhibitoren (Zanamivir /Relenza®, Oseltamivir / Tamiflu®)

vermindern Symptome und Dauer der Infektion, können sie aber nicht verhindern.

Zanamivir/Relenza® blieb dabei unter der Signifikanzgrenze

Oseltamivir / Tamiflu® Wirksamkeit

- derzeit gibt es keinen Nachweis einer Mortalitäts-Senkung aus RCT's
- Oseltamivir verkürzt bei nachgewiesener Influenza die Krankheitsdauer bei Erwachsenen und Kindern um 1 bis 1,5 Tage
- bei Personen ohne dokumentierte Influenzainfektion sind die Unterschiede geringer
- für Risikopatienten ist dieser Effekt nicht durch Studien gesichert
- bei 452 Kindern mit gesicherter Influenza verkürzte Tamiflu® die Krankheitsdauer von 137h auf 101h, in der Kontrollgruppe trat 1 Pneumonie auf, unter Tamiflu 2, die NNH für Erbrechen war 17

Oseltamivir / Tamiflu® bei Schwangeren:

Auf der Basis begrenzter Daten ist dzt. kein teratogenes Potential bekannt

Oseltamivir / Tamiflu® UAW's bei Kindern:

Die Verabreichung an Kinder ist auf Grund der Nebenwirkungen kritisch zu hinterfragen:

- Selbstgefährdende Verhaltensstörungen (Kinder sind von Gebäuden gesprungen, wurden verwirrt auf der Autobahn gefunden u.ä.)
- Alpträume
- Konzentrationsstörungen
- Schlafstörungen
- auch Magen-Darmstörungen sind häufig

(LBI-HTA/2009 S:6)

Resistenzen auf antivirale Mittel

In der Grippesaison 2008/9 waren in den USA 11% des wichtigsten Virus-Subtyps gegenüber Oseltamivir resistent. Nach Daten der CDC bestand 2009 in den USA in 98% eine Resistenz der kursierenden A/H1N1 Viren gegenüber Oseltamivir / Tamiflu®. Die Resistenzentwicklung beruht offenbar auf einer Spontanmutation der Bindungsstelle an der Neuraminidase. Die Daten zeigen mit welcher Geschwindigkeit sich Resistenzen gegen Oseltamivir ausbreiten.

Therapie der bakteriellen Superinfektion

Die Letalität bei Influenza-Erkrankungen ist üblicherweise eine U-förmige Kurve, deren Maxima in den sehr jungen und sehr alten Bevölkerungsschichten liegen. Als Ursache der Übersterblichkeit der Älteren werden geschwächte Abwehr und kardiovaskuläre Komplikationen angesehen, bei den Jungen gilt der sog. Zytokinsturm, eine Überstimulierung des Immunsystems mit Schädigung des Lungengewebes und bakteriellen Superinfektionen als Ursache.

Die Obduktion der Opfer der Spanischen Grippe 1918 ergab in 96% bakterielle Pneumonien als Todesursache. Pneumokokken waren in 25%, *Hämophilus influenzae* in 15-20%, Staphylokokken in 10 % die Ursache, die übrigen Fälle waren Mischinfektionen.

Nahezu 100% der Staphylokokken und ca. 5-10% der *H. Influenzae*-Stämme sind auf Amoxicillin resistent, Makrolide zeigen häufig schlechte Wirkung. Amoxicillin + Clavulansäure und Cefuroxim gelten bei *Hämophilus* Superinfektionen als wirksam, als therapeutische Reserve stehen Chinolone zur Verfügung.



Maßnahmen zur Mitigation einer Pandemie

Die Intensität der Maßnahmen richtet sich nach dem Schweregrad der Pandemie, dieser wird durch die festgestellte oder erwartete Sterberate festgelegt. Das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) der USA sieht einen Stufenplan in 5 Abstufungen vor:

Sterberate	CDC-Kategorie	Maßnahmen
<0,1%	1	● Freiwillige Isolation Erkrankter in häuslicher Pflege
0,1-0,5%	2	● Freiwillige Isolation Erkrankter in häuslicher Pflege ● Freiwillige Isolation und antivirale Prophylaxe bei Familienmitgliedern Erkrankter ● Schließung von Schulen, Kindergärten und Universitäten für 4 Wochen ● Meiden sozialer Kontakte
0,5-1%	3	● Wie Stufe 2
1-2%	4	● Isolation und Prophylaxe wie Stufe 2 ● Schließung von Schulen, Kindergärten und Universitäten für 12 Wochen ● Umstellung bestimmter Arbeiten auf Home-Work ect.
>2%	5	● Wie Stufe 4

“Die Schweinegrippe”

Seit Jahren wird das Auftreten einer stärkeren Epidemie mit tausenden Todesopfern vorausgesagt. Als Bedrohungs-Szenario wird die Spanische Grippe des Jahres 1918 mit Millionen Toten genannt.

Das A/H1N1/09 Virus hatte Anfang 2009 in Mexiko 4 Todesfälle auf 1000 Erkrankte verursacht, das neue Pandemievirus in Form der “Schweinegrippe” oder Mexikanische Grippe schien gefunden. Experten prognostizierten tausende von Toten, erarbeiten Pandemiepläne und rieten den Regierungen dringend zu Massenimpfungen und Tamiflu-Bevorratung.

Für die Saison 2009/2010 wurde in Österreich die generelle zweimalige Impfung mit dem Pandemieimpfstoff und zusätzlich die einmalige Gabe des saisonalen Impfstoffes empfohlen. Der Österreichische Pandemieplan sah bei allen Verdachts- und Erkrankungsfällen die antivirale Therapie mit Relenza® oder Tamiflu® spätestens innerhalb 48h vor.

A-H1N1/2009-Pandemie-Impfung

Auf Anraten der Experten sollte die Impfung generell zwei mal erfolgen, die Österreichischen Gesundheitsbehörden hatten deshalb 16 Millionen Impfdosen des Pandemieimpfstoffes bestellt. Davon wurden 8 Millionen für die erste Immunisierung ausgeliefert. Nur etwa 500.000 Impfungen wurden in Anspruch genommen, die übrigen blieben in Apotheken und Gesundheitsämtern liegen. Die Kosten für deren Entsorgung wurden Kosten in der Höhe von 7 Millionen € diskutiert, ob die Österreich überdies die restlichen bestellten 8 Millionen Impfdosen bezahlen muss, war zum Zeitpunkt der Drucklegung ebenfalls noch offen.

EBM-Empfehlungen zur Pandemieimpfung

Angesichts des insgesamt milden Verlaufs riet das Arzneitelegramm von der vorgesehenen Massenimpfung ab. Das Ludwig Boltzmann Institut, Health Technology Assessment kam in seinem Decision Support Document Nr. 035 im August 2009 zu einer ähnlichen Schlussfolgerung. Die TGAM schloss sich dieser Ansicht an und informierte alle Lehrpraxen am 30.09.2009:

„Nachdem die „Neue Grippe“ in allen ihren bisherigen Ausprägungen als milde, der saisonalen Influenza vergleichbare Grippe zu bezeichnen ist, kann die Beschränkung der Impfung auf „vulnerabel“ Gruppen (20-30% der Bevölkerung) zur Geltung kommen.“

Möglicherweise ergibt sich ein Vorteil der natürlichen Infektion mit einem milden Erreger gegenüber eine Impfung mit einem Totimpfstoff durch Induktion einer Heterosubtypimmunität). Lancet Infection (Bodewes et al. (2009). Yearly influenza vaccinations: a double-edged sword?).

Verlauf der A-H1N1/2009-Pandemie

Schon in den Sommermonaten war der klinische Verlauf im Vergleich zu den saisonalen Epidemien der Vorjahre eher mild, die vierfach höhere Sterberate in Mexiko ist in Europa nicht eingetreten. Erste mild verlaufende Erkrankungsfälle hatten vorwiegend junge Urlauber schon in den Sommerferien nach Österreich eingeschleppt. Ungewöhnlich früh Ende Oktober setzte eine Grippewelle ein, schätzungsweise 5% der Bevölkerung erkrankten, viele davon mit bledem afebrilen Verlauf. Der tödliche Verlauf bei einem 11-jährigen Südtiroler Mädchen führte zu starker Beunruhigung. Bei einem 39-Jährigen, der an einem Myokardinfarkt starb, wurde das A/H1N1/09-Virus nachgewiesen, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Tod besteht, ist nicht geklärt. Nach etwa 6 Wochen war, wie in früheren Jahren, die Grippewelle abgeklungen, zu weiteren noch gefährlicheren Ausbrüchen in den kalten Wintermonaten kam

es entgegen der Expertenankündigungen nicht.

Sterberate der A-H1N1/2009-Pandemie

Der Europäische Durchschnittswert der Mortalität ist auch nach Ende der Pandemie nicht genau bestimmbar, lag aber mit Sicherheit unter der saisonaler Epidemien des vergangenen Jahre. Da auf Grund des milden Verlaufes bei weitem nicht alle Erkrankungsfälle wohl aber alle Todesfälle registriert wurden, wird die Mortalitätsrate überschätzt, $\frac{1}{4}$ der Erkrankten blieben afebril. Auch die Zahl der Todesfälle wird tendenziell überschätzt. Würden zum Beispiel alle Verstorbenen auf *Helicobacter pylori* untersucht, fände man 30-50%, das bedeutet aber nicht, dass 30-50% der Todesfälle von H.p. verursacht wurden. Erkrankten x Prozent der Bevölkerung an einem Erreger, muss dieser Erreger statistisch auch bei x % der Sterbefälle in diesem Zeitraum gefunden werden, aber er wird nicht in allen Fällen die Todesursache sein.

Stellenwert der IgG und IgM Antikörpermessung bei Infekten

Einerseits ist zu bedenken, dass IgM-Antikörper erst nach einer gewissen Inkubationszeit nachweisbar werden, IgG-Antikörper finden sich auch bei Gesunden, bzw. nach stiller Feiung

Durchseuchungsraten der gesunden Bevölkerung mit folgenden Erregern:

- bis 95% Epstein-Barr-Virus altersabhängig
- bis 95% Herpes Simplex altersabhängig
- bis 90% Cytomegalievirus
- bis 70% Chlamydien
- bis 60% Candida altersabhängig
- 10-15% Borrelien
- 10% *Helicobacter*
- 2-5% Babesien
- 1% Hepatitis C

Stellenwert der CRP-Messung bei Infekten

CRP wird kontinuierlich in den Hepatozyten synthetisiert. Nach Stimulation mit IL-6, IL-1, TNF- α , und Interferon- γ steigt es bis auf das 1000-fache. Bei viralen Infekten ist der Zelluntergang und damit CRP-Anstieg deutlich geringer als bei bakteriellen. Der Anstieg kann binnen 6-12h im Blut gemessen werden. Die Plasma-HWZ beträgt nur 24h. Somit ist der CRP-Spiegel ein erstklassiger Entzündungsindikator. Bei der Unterscheidung viraler von bakteriellen Infekten ist die patientennahe CRP-Messung derzeit neben immunologischer Schnelltesten wie Strep-A die valideste Untersuchung, und hat sich als aussagekräftiger als z.B. ein NNH-Röntgen erwiesen. Außerdem kann sie im Gegensatz zur Röntgenuntersuchung in der Praxis, ja sogar bei Hausbesuchen durchgeführt werden. Wichtig ist bei der Festlegung der cut off Grenze das Alter des Patienten und die Dauer der Erkrankung. CRP steigt etwa binnen 12h nach Krankheitsbeginn, erreicht nach 48h den Maximalwert. In der 2. Woche eines viralen Atemwegs-Infektes geht das CRP wieder etwas zurück.

Wird ein bakterieller Infekt mit einem wirksamen Antibiotikum behandelt sinkt das CRP binnen 24-48h um ca. 50%, Steroidbehandlung senkt das CRP auch.

🤖 CRP-Grenzwerte bei verschiedenen Krankheitsbildern (CRP im mg/Liter)

Erkrankung	viral	bakt.	Kommentar
Respirationstrakt			
1. Krankheitstag Kleinkinder	<10	>25	falls unter Cut off je nach Klinik Verlaufskontrolle nach 12-24h
1. Krankheitstag Kinder, Erwachsene	<25	>25	
Respirationstrakt			
2.-7. Krankheitstag Kleinkinder	<10	>25	zwischen viraler Ober- und bakterieller Untergrenze klinische Entscheidung oder CRP- Kontrolle
2.-7. Krankheitstag Kinder, Erwachsene	<25	>50	
Respirationstrakt			
>7 Krankheitstag Kleinkinder	<10	>10	CRP steigt in 12-24h an Maximum 48h und sinkt bei viralen Infekten dann wieder
>7 Krankheitstag Kinder, Erwachsene	<25	>25	
Mononukleose	<20		
Respirationstrakt Schwangerschaft	<35	>60	kontinuierlicher Anstieg bis 9. LM
9. LM			
Mykoplasmen, Chlamydia pneumoniae		>40	
COPD		>50	im Intervall <10mg
Endokarditis >12h	k.A.	k.A.	Fehlender Anstieg nach 12 h schließt Endokarditis aus
Meningitis Kinder <5a	<20	>20	
Meningitis Kinder >5, Erwachsene		>50	
Appendizitis <12h			noch kein Anstieg
typische Appendizitis-Sy >12h	<6		neg. Vorhersagewert (nur!) 86%
Myokardinfarkt	k.A.	k.A.	beim akuten Infarkt erhöht
Koronares Risiko			CRPsens. >2mg/L deutlich erhöht
M. Crohn			deutlich erhöht, kann bei der Abgrenzung zur Colitis ulcerosa und zum Reizdarm helfen!
Colitis ulcerosa			geringer Anstieg
Rheumatoide Arthritis			>200mg/L

CRP-Normwerte beim Gesunden

Neugeborene haben einen CRP-Median von 0,04mg/L

Bei 99% der gesunden Erwachsenen ist der CRP-Wert <1mg/L

In der Schwangerschaft steigt CRP kontinuierlich an und erreicht bis zum 9. LM einen CRP-Basiswert von ca. 20mg/L. Eingeschränkt ist die Aussagekraft von CRP bei erwachsenen Rauchern. Bei sonst Gesunden finden sich Werte zwischen 5-40mg der CRP-Median liegt bei 11mg/L auch die Leukozyten sind häufig etwas erhöht.

Krankheiten ohne oder mit sehr geringem CRP-Anstieg

Systemischer Lupus erythematoses,
Sclerodermie,
Dermatomyositis,
Colitis ulcerosa,
Leukämie

Quelle: Wild C, Hahn R. "Zur patientennahen CRP-Messung im niedergelassenen Bereich" Österreichische Akademie der Wissenschaften, Institut zur Technikfolgenabschätzung 6/ 2000

HIV-Infektionen in der Allgemeinmedizin

Einleitung

HIV und AIDS, die Themen, die im Rahmen der Bausteine des Lebens als allgemeinmedizinische Falldemonstrationen schon im 2. Semester behandelt werden, geben einen guten Überblick über typische Handlungsweisen der Allgemeinmedizin. Zudem vermitteln sie dem Studenten Wissen über eine „junge“ Erkrankung, mit hoher epidemiologischer, wissenschaftlicher und sozialmedizinischer Relevanz. Ein guter Überblick über diese Erkrankung, die durch breite Unkenntnis oft Anlass zu Verharmlosung wie auch zu Überängstlichkeit in der Bevölkerung bietet und zur Stigmatisierung der Betroffenen führt, gibt dem jungen Mediziner schon als Student die Möglichkeit Laienanfragen korrekt zu beantworten und den entsprechenden Selbstschutz gegenüber potentiellen Infektionsquellen einzuhalten.

Auf diesem Basiswissen bauen letztlich auch die Grundfertigkeiten des Allgemeinmediziners auf. Sie betreffen die Kompetenz in der Erhebung von Risiko für den Erwerb von HIV und die Beratung über die Prophylaxe und die Reduktion dieses Risikos. Dazu das Wissen über die medizinischen und rechtlichen Grundlagen zur Durchführung der HIV – Tests aber auch die Vertrautheit mit wichtigen Zeichen und Symptomen, die auf eine HIV-Infektion oder Folgekrankheiten hinweisen. Zur Beratungs- und Betreuungskompetenz des Allgemeinmediziners gehören auch das Basiswissen über die antiretrovirale Prophylaxe und Therapie, das Erkennen und die Behandlung von opportunistischen Infektionen sowie Kenntnisse aller Belange, die zur interdisziplinären medizinischen und psychosozialen Betreuung und Führung HIV-Infizierter Personen notwendig sind.

Entsprechend dieser Wissensziele sind auch die Falldemonstrationen aufgebaut. Infektionswege, Infektionsgefahren und Infektionsschutz aber auch die Postexpositionsprophylaxe sollen ebenso angesprochen werden wie die Epidemiologie, die Stadien der HIV-Infektion, die Grundzüge der HIV-Diagnostik und –Therapie und die opportunistischen Infektionen. Gerade im Umgang mit einer meldepflichtigen Krankheit ist es auch wichtig die Grundzüge der Rechtslage in Österreich zu kennen. Zudem kommt gerade in der Betreuung HIV-Infizierter der Aufgabenbereich zum Tragen, der die Kernkompetenzen der Allgemeinmediziner in der Betreuung chronisch Kranker im medizinisch interdisziplinären und sozialen Umfeld fordert.

Name und Geschichte

HIV ist die Abkürzung für human immunodeficiency virus und AIDS steht für acquired immunodeficiency syndrome. HIV-1 und HIV-2 sind Lentiviren aus der Familie der Retroviren. Die Erkrankung ist seit Beginn der achtziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts bekannt. Damals fiel auf, dass männliche Homosexuelle in amerikanischen Großstädten gehäuft an Pneumocystis-carinii-Pneumonien und Kaposi-Sarkome bei einem gleichzeitigen Defekt der zellulären Immunantwort erkrankten. Das Centers for Disease Control (CDC) definierte die Krankheit als acquired immunodeficiency syndrome (Aids). 1983 wurde dann von Luc Montagnier und Robert C. Gallo das humanpathogene Virus human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) isoliert.

Epidemiologie

Weltweit leben derzeit nach Angabe der UNO 33,4 Mio mit dem HIV-Virus³. Die Zahl der HIV-Neuinfektionen hatte 1996 mit 3,5 Millionen Fällen ihren Höhepunkt erreicht. Seitdem geht die Zahl zurück und beträgt 2008 2,7 Millionen. Während die jährlichen Neuinfektionsraten in einigen Ländern Asiens, Lateinamerikas und Afrikas – zurückgegangen waren, sind sie gleichzeitig in anderen Teilen der Welt, insbesondere in Osteuropa und Zentralasien, weiter angestiegen. In diesen Regionen hat sich die Verbreitung von HIV seit 2001 fast verdoppelt, und die Zahl der Menschen mit HIV stieg von 630.000 auf 1,6 Millionen. Die weltweit am stärksten betroffene Region bleibt aber nachwievor Subsahara-Afrika. Die geschätzte Zahl der AIDS-Sterbefälle liegt bei jährlich 2 Millionen Menschen.

Nachdem die HIV-Infizierten länger überleben, nimmt trotz sinkender Zahl der Neuinfektionen die Zahl der Personen, die mit einer HIV-Infektion leben, weltweit nach wie vor an.

Nach Schätzungen der Studie „HIV/AIDS in Österreich“⁴ leben in Österreich zirka 9.000 HIV-infizierte Personen. Im Jahr 2009 entfielen 42 Prozent der neu diagnostizierten HIV-Fälle auf homosexuelle Kontakte, 43 Prozent auf heterosexuelle Kontakte, neun Prozent auf Drogenkonsum und sechs Prozent auf andere Übertragungswege. Rund 25 Prozent der Fälle wurden bei Frauen festgestellt. In den vergangenen Jahren lag die Zahl der jährlichen Neuinfektionen ziemlich konstant bei 500. Rund 40 % der Neuinfektionen wird bei Migrantinnen und Migranten festgestellt, die bereits mit der Erkrankung nach Österreich kommen.

Von 1983 bis Ende März 2010 wurden in Österreich 2.782 AIDS-Erkrankungen registriert, 1.516 Patientinnen und Patienten sind mittlerweile an der HIV-Infektion und ihren Komplikationen verstorben.

Infektionswege, Infektionsgefahren und Infektionsschutz

Das HI-Virus wird über die Übertragungsmedien Blut, Samenflüssigkeit und andere Genitalsekrete übertragen. Die Übertragungswege sind Sexualkontakte, Spritzentausch bei iv-Drogengebrauch, Blutprodukte oder die Übertragung von der Mutter zum Kind während der Geburt.

Die Viruskonzentration im Blut, wie auch in allen anderen virushaltigen Körperflüssigkeiten, ist abhängig vom klinischen Stadium der HIV-1-Infektion, am höchsten im akuten viralen Infekt und beim Vollbild Aids.

Bei normalen sozialen Kontakten ist eine HIV-Übertragung ausgeschlossen.

Die Infektionsgefahr im medizinischen Bereich ist abhängig von der Größe der gesetzten Verletzung, der Menge an eingebrachtem Blut und der HIV-Konzentration im Patientenblut. Im Vergleich der Infektionsgefahr bei Nadelstichverletzungen ist die Infektionsgefahr für Hepatitis B hundertmal und für Hepatitis C zehnmal so hoch wie die Gefahr der HIV-Infektion.

Nach sexueller und anderer HIV-Exposition kann sich die Indikation zu einer medikamentösen HIV-Postexpositionsprophylaxe (HIV-PEP) ergeben. Diese ist nach ungeschütztem vaginalem oder analem Geschlechtsverkehr mit HIV-infizierten Personen und nach dem Gebrauch HIV-

³UNAIDS 2010

⁴AGES 2010

kontaminierten Injektionsbestecks durch mehrere Drogengebrauchende zu empfehlen. Nach ungeschütztem oralen Geschlechtsverkehr mit der Aufnahme von Sperma des HIV-infizierten Partners in den Mund sollte diese angeboten werden. Küssen und andere Sexualpraktiken ohne Sperma/Blut-Schleimhaut-Kontakte oder ohne Blut-zu-Blut-Kontakte, sowie Verletzungen an gebrauchtem Spritzenbesteck bilden keine Indikation zur HIV-PEP.

Labordiagnostik

Das Screeningverfahren zur Entdeckung von HIV-Infektionen ist ein Antikörpertest-Test (ELISA). Wenn dieser positiv ist muss ein Bestätigungstest folgen (Western Blot). Die Untersuchung darf nur von einem dazu akkreditiertem Labor durchgeführt werden. Ein nicht durch einen Bestätigungstest verifizierter positiver HIV-Screening-Test darf nicht als positiver Befund mitgeteilt werden. Wenn Elisa und Bestätigungstest positiv sind, spricht man von einem „Verdacht auf HIV Infektion“, dem eine Kontrolltestung in 2 Wochen zur Bestätigung folgen muss. Wenn nach 2 Wochen alles Tests positiv sind, spricht man von einer „serologischen Infektion mit HIV“. Wenn Befund nicht eindeutig ist, ist „auf Grund des unbestimmten Western Blot“ eine nochmalige Einsendung notwendig.

Nach einer HIV-Infektion ist mit einem positiver HIV-Test nach 6 Woche zu 50%, nach 3 Monaten zu >90% und nach 6 Monaten >99% zu rechnen.

HIV-Screening-Tests sind Suchtests zur vorläufigen Feststellung des HIV-Status, die im Rahmen von Reihenuntersuchungen zB. im Blutspendewesen, in der Plasmapherese und Labordiagnostik verwendet werden. Als HIV-Screening-Tests dürfen nur Verfahren eingesetzt werden, bei denen eine automatisierte Detektion und Ergebnisdokumentation sowohl für HIV-1 als auch für HIV-2 Antikörper erfolgt. Bestätigungstests dienen der Bestätigung reaktiver Screeningergebnisse.



Eine HIV-Testung ohne Zustimmung des Patienten ist nicht zulässig. Ist die Durchführung eines HIV-Tests vom Behandlungsvertrag nicht gedeckt, ist eine gesonderte Zustimmung der betreffenden Person einzuholen. Vor Einholung dieser Zustimmung ist sie eingehend über den Zweck des HIV-Tests und die Tragweite eines positiven Befundes, über die Arten der Infektionsmöglichkeiten mit HIV sowie die Verhaltensregeln zur Vermeidung einer solchen Infektion zu informieren.

Ergibt der Bestätigungstest einen positiven Befund, ist der betreffenden Person durch einen Arzt im Rahmen einer eingehenden persönlichen Aufklärung und Beratung, welche auch die Arten der Infektionsmöglichkeiten sowie die Verhaltensregeln zur Vermeidung der Übertragung der Infektion umfassen, mitzuteilen, dass eine HIV-Infektion nachgewiesen wurde. Die eingehende persönliche Aufklärung und Beratung bei der Mitteilung des Vorliegens einer HIV-Infektion ist auf die jeweilige Situation der betreffenden Person abzustimmen. Dabei ist die erforderliche Vertraulichkeit zu gewährleisten.

Personen, bei denen ein Risikoverhalten vermutet wird, sind auch bei Vorliegen eines negativen Testergebnisses über die Infektionsmöglichkeiten und die Verhaltensregeln zur Vermeidung einer HIV-Infektion zu informieren⁵.

Die Patientenaufklärung, die sehr häufig beim Allgemeinmediziner erfolgt, ist als schon bei Menschen vor einem freiwilligen Test über die möglichen Konsequenzen eines positiven

⁵Verordnung des Bundesministers für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz über Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung in der HIV-Diagnostik und die bei der Vornahme von HIV-Tests einzuhaltende Vorgangsweise

Testes durchzuführen. Auch bei einem primär negativem Test ist der Proband über die bis zu sechs Monate dauernde Möglichkeit der Serokonversion – also dem Auftreten messbarer Antikörper – zu informieren, wie er auch bei bekanntem Risikoverhalten aufzuklären ist. Bei positivem Test ist er über Verlauf, Prognose, Therapiemöglichkeiten, Selbstschutz vor opportunistische Infektionen und über die Übertragungsmöglichkeiten aufzuklären.

Freiwillige HIV-Testungen sind beim Hausarzt oder in Aidsberatungsstellen möglich. Freiwillige Untersuchungen sind grundsätzlich kostenpflichtig und keine Leistung der Krankenkassen. In Tirol besteht die Möglichkeit zur anonymen Testung beim niedergelassenen Arzt, bei der das Land Tirol die Kosten des Tests übernimmt. Auch Test bei den Aidsberatungsstellen (Aidshilfe) sind kostenlos. Im Rahmen der Abklärung einer Erkrankung tragen die Krankenkassen die Testkosten.

Solche Abklärungen mit einer Indikation für einen HIV-Test können beispielsweise unklares, längere Zeit bestehendes Fieber, anamnestischer Expositionsverdacht, rezidivierender Herpes Zoster junger Erwachsener mit Generalisierungstendenz, maligne Lymphome oder chronische Durchfälle betreffen.

Meldepflicht

Eine HIV-Infektion ist nicht meldepflichtig, eine AIDS-Erkrankung hingegen schon. Die Meldung obliegt jedem Arzt, der eine Erkrankung an AIDS feststellt. Der betreffende Patient bleibt allerdings anonym. Zum Unterschied zur personenbezogenen Meldung anderer meldepflichtiger Erkrankungen (z.B. Hepatitis, Tuberkulose) enthält die Meldung bei AIDS nur die Anfangsbuchstaben des Namens, das Geschlecht, das Geburtsdatum und anamnestische Daten.

Verlauf

Die HIV-Erkrankung verläuft in mehreren Stadien. Eine Woche bis sechs Wochen nach erfolgter Ansteckung mit dem HI-Virus kann es zum Auftreten der akuten HIV-Erkrankung kommen. Die Symptome sind unspezifisch und denen eines grippalen Infektes ähnlich, allerdings ohne Rhinitis und häufig mit einem Exanthem verbunden. Die akute HIV-Infektion klingt normalerweise nach einigen Tagen ab. Es folgt ein krankheitsfreies Intervall von mehreren Jahren bis ca. einem Jahrzehnt, in dem die Infektion lediglich durch die Labortestung nachweisbar ist. In dieser Zeit des asymptomatischen Verlaufs ist der Infizierte klinisch gesund.

Später kommt es zu einem Absinken der CD4-Zellen auf 150 –500/ mcl und dem Stadium des sogenannten Aids related complex mit Soor, Herpes zoster, rezidivierenden Pneumonien, Durchfällen und Gewichtsverlust. Dieses Stadium kann wiederum über Jahre verlaufen.

Das Vollbild der Aids-Erkrankung ist durch Gewichtsabnahme, schwere Infektionserkrankungen und bestimmte Krebsarten und das weiter Abfallen der CD4-Zellen definiert. Solche, Aids definierende, Erkrankungen sind Pilzinfektionen z.B. durch Soor oder Aspergillus (Soor in Ösophagus, Bronchien und Lungen), Tuberkulose, Cytomegalievirus-Infektionen, Herpes simplex-Infektionen, Kaposi-Sarkom, maligne Lymphome, die HIV-Encephalopathie oder Pneumocystis-carinii-Pneumonien.

Solche Infektionen durch Parasiten, Pilze, Bakterien und Viren werden als opportunistische Infektionen bezeichnet. Das sind Infektionen mit Erregern, die bei einem Menschen mit gesundem Immunsystem nicht zu einer derartigen Erkrankung führen würden.

Durch gezielt gegen das HI-Virus wirkende antiretrovirale Medikamente kann der Ausbruch bzw. das Fortschreiten der HIV-Infektion heute sehr lange hinausgezögert werden. Bei optimaler Langzeittherapie, erfolgreicher Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen

und regelmäßiger und vollständiger Einnahme der antiretroviralen Medikamente lassen Lebenserwartung und Lebensqualität eine Annäherung an die Normalbevölkerung erwarten.

Nur unter diesen günstigen Voraussetzungen nimmt die HIV-Infektion statt eines tödlichen einen chronischen Verlauf. Die vollständige und regelmäßige Einnahme der antiretroviralen Kombinationstherapie ist dabei von größter Bedeutung, weil die Vermehrung des HI-Virus nur auf diese Weise bestmöglich gehemmt wird. Daraus ergeben sich eine langfristige Verbesserung der Körperabwehr und gleichzeitig eine Minimierung von Resistenzentwicklungen. Das heißt, dass die HI-Viren auch langfristig gegenüber den antiretroviralen Medikamenten empfindlich reagieren.

Zur antiretrovirale Therapie stehen verschiedenen Substanzgruppen zur Verfügung und werden in Kombinationen eingesetzt. Zu diesen gehören die NRTI (nucleoide reverse transcriptase inhibitors) und die PI (HIV-protease inhibitor).

Therapieziele der retroviralen Therapie sind das Überleben zu verlängern, die Morbidität zu vermindern und die Lebensqualität zu verbessern. Eine anhaltende maximale Unterdrückung der HIV-Replikation unter 50 Kopien/ml ist auch ein wesentlicher Schutz vor Verbreitung von HIV-Infektionen.

Wesentlich sind aber auch die Prophylaxe und die Therapie der opportunistischen Infektionen und ein ausreichender Impfschutz gegen Pneumokokken, Hepatitis, Haemophilus influenza, Polio, Diphtherie und Tetanus sowie Masern, Mumps und Röteln.

Die Therapien sind in regelmäßigen Abständen auf Wirksamkeit und Verträglichkeit zu überprüfen. Neben der HIV-RNA, den CD4 T-Lymphozyten und dem Neopterin im Harn sind dabei auch allgemeine Laborparameter zu kontrollieren. Auch Symptomen wie Fieber, Durchfall, Gewichtsabnahme, Schwäche, Lymphadenopathie, Mundsoor, Husten, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Hautveränderungen, neurologische Veränderungen, Sinusitis, Schluckstörungen sind dabei besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Zusammenfassung

HIV-Infektion und AIDS haben sich, dank der stark verbesserten Behandlungsmöglichkeiten in unseren Breiten, von einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit zu einer chronischen Erkrankung gewandelt. Diese Entwicklung stellt neben der Prophylaxe und der Früherkennung eine besondere Herausforderung für den Allgemeinmediziner dar, der als lebenslanger Begleiter der Erkrankten diesen bei der Therapietreue halten sowie gefährliche Entwicklungen rechtzeitig erkennen und der entsprechenden Behandlung zuführen muss.

Asthma

Die Rate der Allergien scheint im Steigen zu sein. Dieses Phänomen ist weltweit zu beobachten und hat wahrscheinlich mit der Urbanisierung von traditionell ländlichen Gegenden und dem Rückgang von Infektionserkrankungen und Parasiten zu tun (sog. Hygienehypothese siehe Kapitel Impfungen)

Die Prävalenz von Asthma hat in der Bevölkerung von ein bis zwei auf über zehn Prozent zugenommen!

Bis ca. 1970 betrug die Mortalität etwa 1600 pro Jahr. In den 90er Jahren, also ein Vierteljahrhundert später, sank die Mortalität trotz steigender Krankheitsinzidenz auf ca. 50 Fälle pro Jahr in ganz Österreich. Als Ursache wird die wirksame Behandlung insbesondere mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) angesehen.

Wir gliedern das Kapitel in Asthma beim Erwachsenen, beim Kind und Hustenvariante des Asthmas

Asthma beim Erwachsenen

Schweregrad	Symptomatik	Lungenfunktion	Therapie
Intermittierend	Husten, Dyspnoe < 1x Woche	FEV1 >80%	Kurz wirksame inhalative β-Mimetika bei Bedarf
Persistierend mittelgradig (Anm.: bei nächtlichen Anfällen gilt jedes Asthma als persistierend)	Husten, Dyspnoe > 1x Woche oder Nachts	FEV1 50-80%	niedrig dosierte ICS zusätzlich bei Bedarf kurz wirksame inhalative β- Mimetika
Persistierend schwer	Symptome täglich, eingeschränkte Leistungsfähigkeit	FEV1 <50%	1. Zusätzlich lang wirksame β-Mimetika, wenn unzureichend 2. hochdosiert ICS 3. Leukotrienantagonisten

Die Erkrankung beruht auf einer teilweise genetisch bedingten chronischen Entzündung mit eosinophiler Komponente, Hyperreaktivität der Atemwege mit übersteigerter Reaktion auf allergische und nichtallergische Auslöser und Atemflussbehinderung durch Ödem der Schleimhaut, Konstriktion und Hyperplasie der Bronchialmuskulatur.

Die Therapie richtet sich daher auf

- Vermeidung von relevanten Auslösern (Allergen-Sanierung, Karenz)
- Bronchodilatation (symptomatische Besserung durch „Reliever“)
- Antiinflammatorische Therapie („Controller“)

Wirksamkeitsbewertung der Asthmamittel

β-Mimetika kurz wirksam

Reliever, rascher Wirkungseintritt, kurze Wirkdauer,

NW: Unruhe, Pulsbeschleunigung, Fingerzittern (Kinder bekommen schlechte Noten im Schreiben)

Häufig verordnete Substanzen z.B.: Salbutamol (Sultanol®), Fenoterol (Berotec®), Terbutalin (Bricanyl®)

β-Mimetika lang wirksam

Reliever, Gabe 1x abends zur Verhinderung nächtlicher Spasmen oder maximal 2x1, nicht als Bedarfsmedikation, Kumulationsgefahr, kardiale Komplikationen bei over-users! Hinweise auf Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität unter Hochdosis (Infomed 08.08.2003). Nach längerer Behandlungsdauer mit β-Mimetika kommt es zu einer Abnahme der β-Rezeptoren und Rezeptoraffinität und damit zur Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie). (Infomed 28.05.2004) Der Nutzen der lang wirksamen β-Mimetika ist schwer einzuschätzen.

 In einer Metaanalyse von Shelly L et al. 2006 erhöhen lang wirksame β-Mimetika bei Asthmapatienten das Risiko für schwere Exacerbationen RR 2,6, 95% CI 1,6-4,3, und ganz grenzwertig die Mortalität RR 1,07 95% CI 1,01-1,1. Die Konsequenz daraus ist eine konsequente Step up und down-Strategie, die Behandlung soll laufend nach dem gezeigten Stufenschema dem aktuellen Bedarf angepasst werden.

Substanzen z.B.: Formoterol (Foradil®), Salmeterol (Serevent®)

Inhalative Kortikosteroide (ICS)

Controller, Goldstandard für antiinflammatorische Wirkung, sollten grundsätzlich mit Spacer inhaliert werden, Wirkungseintritt erst nach längerer Behandlung, in Akutfällen daher überlappend mit oraler Therapie beginnen.

NW: Heiserkeit, Rachen-Soor, vermehrt Pneumonie, dosisabhängig Wachstumshemmung bei Kindern, Osteoporose

Präparate und obere Grenze der Tagesdosis für „niedrig dosierte ICS“ z.B.:

Beclometason 500mcg (Aerocortin®, Beclomet®, Becotide®), Budesonid 400mcg (Miflonide®, Pulmicort®), Flunisolid 500mcg (Pulmilide®), Fluticason 250mcg (Flixotide®)

Leukotrienantagonisten

Controller: Als gut wirksam gelten sie bei anstrengungsinduziertem Asthma, in verschiedenen Leitlinien wird der Einsatz zum Step-up und Step-down, aber nicht als Ersatz der ICS empfohlen.

Der Stellenwert von Leukotrienantagonisten ist umstritten. Es ist unklar, ob die Dosisreduktion inhalativer Steroide durch Zusatz von Montelukast (Singulair®) bei klinisch stabilen Patienten ein sinnvolles Therapieziel darstellt. (a-t 2004; 35: 20, 25)

Nebenwirkungen: aggressives Verhalten, Schlafstörungen, Alpträume, Schlaflosigkeit, Depression (a-t 2007; 38: 87-8) Präparat: Montelukast (z.B. Singulair®) Kinder 5mg, Erw. 10mg 0-0-1

Theophylline

Antiinflammatorisch, wirken steroideinsparend, Nachteil: geringe therapeutische Breite,

NW: Tachykardie, Übelkeit, Krämpfe Dosierung: 5mg/Kg TD

Kombinationspräparate

Es gibt Überlegungen wegen der Compliance Reliever und Controller fix zu kombinieren. Dies sollte Sonderfällen vorbehalten bleiben, Tachyphylaxie bei Daueranwendung von β-Mimetika. Eine gute Aufklärung des Patienten ist immer das Fundament einer guten Behandlung!

🤔 Asthma beim Kind

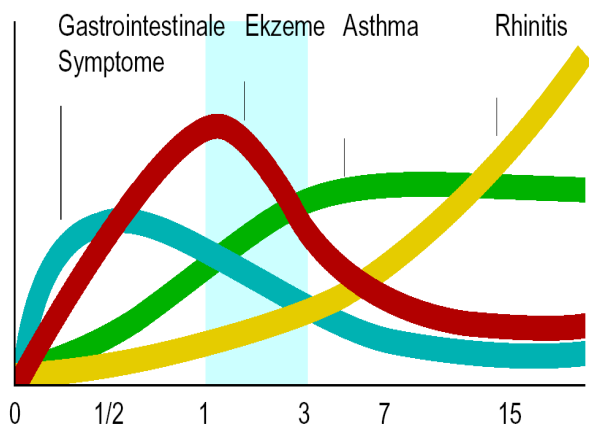
Schweregrad	Beschwerdeintervalle	Symptome	Therapie
Seltenes episodisches Asthma	< als alle 4 Wochen	manchmal nur Husten! Tachypnoe, Atemnot, expiratorisches Giemen,	Allergiesanierung Salbutamol bei Bedarf
Häufiges episodisches Asthma	> als alle 4 Wochen	verlängertes Exspirium, Verstärkung in der Nacht,	Zusätzlich ICS immer mit Vorschaltkammer wenn Spasmus > 1xwöchentlich
Persistierendes Asthma	Mit 10% ein kleiner Anteil der Erkrankten	gleichzeitige Neurodermitis, positive Familienanamnese	Akut: 1 Betnesol® Brausetabl. / 5 Kg

Step down: Therapien sollten frühestens nach viermonatiger durchgehender Therapie erfolgen!

Step up: Lang wirksame β -Mimetika, Leukotrienantagonisten und Theophyllin sollten durch Spezialisten zum Einsatz kommen, wenn obige Maßnahmen nicht ausreichen.

Ätiologie

Rund 10% aller Kinder und Jugendlichen leiden an Asthma, in den ersten drei Lebensjahren ist die Diagnose nicht sicher zu stellen. Häufig sind virale Atemwegsinfekte Auslöser, ein Teil der Kinder verliert um das 6. Lebensjahr seine Symptome wieder. Bei Kindern mit persistierendem Giemen entwickeln sich ab dem 9. Lebensmonat spezifische IgE-Antikörper, sog. Allergisches Asthma. Die Tabelle zeigt die typische zeitliche Abfolge der Manifestation atopischer Erkrankungen:



Quelle Grafik: Allergiehandbuch für Kinderärzte, Pharmacia Diagnostics Literature⁶

⁶(Graphiken mit freundlicher Genehmigung des HV aus Arznei & Vernunft übernommen)

Präventionsmassnahmen

Milbensanierung durch Entfernung von Spannteppichen, kochfeste Polster und Decken, HSM-dichter Matratzenüberzug, keine fell- oder federtragenden Haustiere. Reduktion der Raumfeuchtigkeit (keine Topfpflanzen oder Luftbefeuchter) wegen der Schimmelpilze. Bei Atopie eines oder beider Eltern hypoallergene Ernährung die ersten 6 Monate. Kinderkrippen und Kindergartenbesuche fördern zwar frühkindliche Infektionen, haben aber eine protektive Wirkung gegen Allergie.

Diagnostik:

Die Spirometrie ist bei Kleinkindern meist nicht durchführbar, die Peak-Flow Messung ist zwar etwas ungenau, aber das Gerät hat sogar in der Visitentasche Platz. In Verbindung mit einem Broncholysetest kann eine Obstruktion festgestellt, das Ansprechen auf die Behandlung geprüft werden, und die Eltern bzw. Kinder erlernen dabei den Umgang mit Inhalierhilfen und Dosieraerosolen.

Zur Identifikation des Allergens ist die Expositions-Anamnese wichtig.

Allergietestung

Innerhalb der ersten sechs Lebensjahre sind die Bestimmung von Gesamt-IgE sowie 5-6 Schlüsselallergenen (inhalativ und nutritiv, siehe Kasten) sinnvoll. Diese Labor-diagnostik soll bei ausreichender Kooperation seitens des Kindes durch einen Hautpricktest erweitert werden, der die Testung von zusätzlichen Allergenen ermöglicht. Hier noch eine Anmerkung: häufig kommen Eltern von atopischen Kindern und möchten einen Allergietest auf Katze oder Hund weil die Anschaffung eines Haustiers zur Diskussion steht. Hier sollte auch bei negativem Resultat dringend abgeraten werden, bzw. der Test unterbleiben. Er gibt Untersuchungen, die bei 10% der Atopiker nach nur 1 Woche Tierkontakt neu hinzugekommene Sensibilisierung zeigt. Andererseits gibt es z.B. eine Insel auf der vor mehr als 20 Jahren die letzte Katze an einer Seuche gestorben ist. Bei Inselbewohnern die jünger als 20 Jahre sind, und nie mit einer Katze in Kontakt waren fanden sich spezifische IgE gegen Katze. Die Allergene bleiben also auch nach Entfernen eines Haustiers noch lange wirksam.



Aufklärung der Eltern über Nutzen/Risiken der ICS

Kortison ist für die meisten Patienten ein Reizwort. Es wäre sicher falsch, bei Verordnung von ICS den Eltern die Zugehörigkeit zu dieser Stoffklasse zu verschweigen, oder der Versuchung zu erliegen, auf die, in dieser Indikation nicht gesicherten, Leukotrienantagonisten auszuweichen. Hier ein Versuch auch kritischen Eltern die Behandlungs-Notwendigkeit und das Risiko verständlich zu erläutern:

Asthma ist eine chronische entzündliche Erkrankung. Bei unbehandeltem Verlauf gehen durch die Entzündung die für den Schleimtransport notwendigen Flimmerzellen in den Bronchien zu Grunde, die schleimproduzierenden Becherzellen nehmen ihren Platz ein, immer mehr Schleim kann von immer weniger Flimmerhärchen nicht abtransportiert werden, es entwickelt sich der chronische Husten, der die Lunge weiter schädigt. Neben Allergen-Vermeidung ist Kortison derzeit das einzige zuverlässige Mittel um die Entzündung, und damit den irreversiblen Umbau in den Atemwegen zu stoppen. Die inhalativen Kortisonpräparate unterscheiden sich vom körpereigenen oder als Tablette / Spritze verwendeten Steroiden ganz wesentlich. ICS wurden so synthetisch modifiziert, dass sie in der Bronchialschleimhaut nicht abbaubar sind. Dadurch bleibt die entzündungshemmende Wirkung bis zum Abtransport mit dem Schleim (für die Mediziner: mukoziliäre Clearance) aufrecht, und es genügt die 2x

tägliche Inhalation für 24 Stunden Entzündungshemmung. Der mit dem Bronchialsekret abtransportierte Wirkstoff wird, wenn noch kein Husten mit Auswurf vorliegt, sobald er den Kehlkopf erreicht geschluckt, gelangt über den Magen aber nicht direkt in den Körper sondern muss durch die Leber. Während ICS in der Bronchialschleimhaut nicht abbaubar sind, ist ihre biologische Halbwertszeit in der Leber mit 10 Minuten extrem kurz. Dies bewirkt, dass beim passieren der Leber der Wirkstoff weitgehend abgebaut werden kann (für die Mediziner: first pass Effekt). So ist es möglich geworden, die Lunge gezielt zu behandeln, ohne dem restlichen Körper hohe Kortison-Dosen zuzuführen. ICS verdanken wir den Rückgang der Mortalität von 1600 auf 50 Asthmatote jährlich in Österreich trotz einer Verhundertfachung der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten.

Systemische Nebenwirkung der inhalativen Kortikosteroide (ICS)

Eine Metaanalyse von 28 Asthmastudien zeigt entgegen früheren Berichten eine dosisabhängige Suppression der körpereigenen Kortisolproduktion. In der Gruppe mit niedriger Dosierung um 18%, bei mittlerer Dosierung 26% und in der höchsten Dosierung um 36%. (Wlodarczyk J et al. Impact of inhaled corticosteroids on cortisol suppression in adults with asthma: a quantitative review. Ann Allergy -asthma Immunol 2008;100:23-30)

Eine prospektive Kohortenstudie bei Asthmatikerinnen zwischen 18 und 45 Jahren fand auch eine leichte Abnahme der Knochendichte unter mehrjähriger Behandlung mit ICS. (Hortenzentrum: topische Steroide führen zu einer leichten Knochendichtereduktion, Michael Koller 23.10.2001)

Bei Behandlung der COPD mit ICS ist keine Mortalitätssenkung belegt, bei Behandlung von stabiler COPD findet ein systematischer Review von Drummond MB et al 2008 aber einen signifikanten Anstieg von Pneumonien RR 1,34, 95% CI 1,03-1,75

Inhalative CS reduzieren das Risiko für schwere Asthmaexacerbationen.

Spezifische Immuntherapie

Die Wirksamkeit der Immuntherapie zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale ist umstritten. Arznei&Vernunft gibt ihr einen "festen Stellenwert" Wir geben hier zur Orientierung einen gekürzten Auszug aus Beiträgen im Arzneitelegramm bis 2006 wieder:

„Die aktuelle deutsche „Nationale Versorgungsleitlinie Asthma“ gibt eine zurückhaltende Empfehlung ab. Hingegen wird die Immuntherapie in der Leitlinie der deutschen Allergologen als gut untersuchte empfehlenswerte Therapieoption neben Allergenkarenz und Pharmakotherapie gereiht.

Eine 2003 aktualisierte systematische Übersicht der COCHRANE Collaboration, in die 75 Studien mit insgesamt 3.188 Asthmapatienten mit vorwiegend milder Erkrankung eingeschlossen sind, berechnet eine Besserung im Symptomscore um 34%. Ein Einfluss auf die Lungenfunktion kann jedoch nicht gesichert werden. Die Datenbasis für die insgesamt positive Bewertung ist fragwürdig. Nur 4 (5%) der 75 Studien erfüllen alle Qualitätskriterien.: Es fehlen Sensitivitätsanalysen sowie die Kalkulation eines Publikationsbias (Hinweis auf das Vorhandensein „negativer“ Studien, die unveröffentlicht bleiben). Daher erscheint das angegebene Ausmaß des Nutzens unrealistisch. Zudem verlaufen ausgerechnet größere und methodisch gut durchgeführte Studien negativ: Eine 18- monatige Immuntherapie bleibt bei 121 polysensibilisierten Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Asthma ohne Einfluss auf die erforderliche Asthmedikation (primärer Endpunkt) oder die Symptomatik. Systemische Reaktionen treten in dieser Arbeit bei 2,6% der Injektionen auf, in knapp der Hälfte dieser Ereignisse sind sympathomimetische Medikamente erforderlich. In eine aktuelle Studie werden 72 Patienten mit mildem bis mittelschwerem durch Milben induziertem Asthma aufgenommen. Eine zusätzlich zur Leitlinien-gerechten Behandlung des Asthmas

einschließlich Allergenkarenz durchgeführte dreijährige Immuntherapie bleibt ohne Einfluss auf Lungenfunktion (primärer Zielparameter) und Medikamentengebrauch. Am Ende der dreijährigen Beobachtungszeit ergibt sich kein Unterschied. Wir erachten den Nutzen bei Asthmapatienten nach derzeitiger Datenbasis als unzureichend gesichert. Das Risiko für systemische Schädwirkungen ist zudem höher als bei Heuschnupfen. Schweres Asthma (Einsekundenkapazität [FEV1] unter 70% des Sollwertes) gilt nach allen Empfehlungen ohnehin als Kontraindikation für eine Immuntherapie.“ at 2006

Andere Asthma-Therapieformen

- **Antibiotika:** Die häufige Anwendung von Antibiotika bei zu Atemwegsobstruktionen führenden respiratorischen Infekten ist, da es sich meist um virale Ätiologien handelt, nicht oder nur selten gerechtfertigt. Selbstverständlich aber soll, sofern klinische oder Labor-Hinweise auf eine bakterielle Infektion bestehen, ein Antibiotikum gegeben werden. Da primär Pneumokokken und Haemophilus influenzae als Auslöser fungieren, ist die Wahl des Antibiotikums entsprechend zu gestalten (Amoxycillin; Makrolide; Oralcephalosporine).
- **Antihistaminika:** Die routinemäßige Anwendung von Antihistaminika zur Asthmathherapie ist abzulehnen. Ihre Anwendung beschränkt sich auf Kinder ab dem 2. Lebensjahr bei Beteiligung der oberen Atemwege (Rhinosinusitis) und bei eindeutiger allergischer Komponente (Pollinose).
- **Klimakammer:** Der wissenschaftliche Beweis eines Nutzens der „Klimakammertherapie“ fehlt. Diese Behandlung hat somit keinen gesicherten Stellenwert.
- **Alternativ- Alternativmedizinische und „komplementäre“ Therapien:** sind wissenschaftlich nicht oder ungenügend abgesichert. Unbeschadet dessen scheinen einzelne Patienten davon subjektiv zu profitieren.
- **Mukolytika:** Die Stellung der Sekreto- und Mukolytika ist umstritten. Die individuelle Reaktion auf diese Substanzgruppe ist weit gestreut.
- **Immunmodulatoren:** Bei primär infektassoziierten Asthmaformen zeigt die Verwendung von Immunmodulatoren (evidence-based) in den Wintermonaten in den Vorschuljahren immer wieder eine günstige Wirkung in Form der Verringerung der Infektazerbationen.
- **Langwirksame Beta-Mimetika:** Der Stellenwert in der Asthmathherapie bei Kindern und Jugendlichen ist schlecht definiert. Am ehesten sind nächtliche Atemnot, Belastungsasthma und Zusatztherapie bei ungenügendem Therapieerfolg mit normaldosierten inhalativen Glukokortikosteroiden zu nennen. Formoterol wird zunehmend auch als rasch wirkender Bronchodilatator und als Therapeutikum für Säuglinge und Kleinkinder diskutiert, obwohl für diesen Altersbereich noch keine Zulassung vorliegt.
- **Kombinationspräparate:** Für Kombinationspräparate fehlen echte Indikationen (mögliche Ausnahme bei irritativem Husten und/oder bronchialer Hypersekretion b2-Mimetika und Ipratropium in Kombination). Es darf aber nicht übersehen werden, dass im Therapiealltag die Anwendung eines statt zweier Medikamente die Compliance verbessern kann.

Auszug aus der Leitlinie des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger „Arznei und Vernunft“ (mit freundlicher Genehmigung des HV)

Hustenvariante des Asthmas

Verbessert die Inhalation von Beclomethason das Outcome bei Patienten mit chronischem Husten?

Die weltweite Prävalenz von chronischem Husten wird mit Zahlen von 5-40% angegeben. Gemäß aktuellem Klassifikationssystem gilt ein Husten als chronisch, wenn er seit mehr als 8 Wochen besteht. Chronischer Husten mit einer nachgewiesenen Überreaktivität des Bronchialsystems und keiner anderen Hustenursache wird auch als Hustenvariante des Asthmas bezeichnet und stellt bei Erwachsenen einen häufigen Grund des chronischen Hustens dar.

Eine prospektive RCT prüfte die Reduktion der täglichen Hustenbeschwerden während und nach einer 2-wöchigen, hoch dosierten Steroid-Inhalations-Therapie

Resultat: Eindeutiger Behandlungsvorteil zu Gunsten der Behandlungsgruppe; 82% (36 von 44) der Patienten in der Behandlungsgruppe erreichten eine komplette Beschwerdefreiheit, während es in der Kontrollgruppe lediglich 15% (3 von 20) waren.

Literatur: *Marcos Ribeiro et al. High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: a randomized placebo-controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007, 99:61-68* Verfasser: Umbehrt Martin, 14.08.2007 © 2010 Hortenzentrum

COPD



Therapieschema

Stadium	Symptome	Spirometrie	Therapie
Stadium 0	Rezidivierender Husten, Auswurf, im Intervall symptomfrei	normal	Nikotinkarenz ist in allen Stadien die vorrangige Maßnahme!
Stadium 1 Leicht	Symptome im Intervall, aber keine Einschränkung der Leistungsfähigkeit	FEV1 >80% der Norm	kurz wirksame Anticholinergika eventuell zusätzlich kurz wirksame β -Mimetika bei Bedarf
Stadium 2 Mittelgradig	Körperliche Leistungsfähigkeit eingeschränkt	FEV1 50-80% der Norm	Lang wirksame Anticholinergika Lang wirksame β -Mimetika
Stadium 3 Schwer	Zyanose, Respiratorische Insuffizienz	FEV1 30-50% der Norm	zusätzlich ICS nur bei Steroid-Respondern mit häufigen Exacerbationen
Stadium 4 Sehr schwer	Rechtsdekompensation	FEV1 <30% der Norm	Zus. 2-4L O2 per Nasensonde 16 Stunden /d

Modifiziert nach NÖGKK Therapie-Tipps Nr. 39 11-2005

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine über Jahre progrediente Atemflussbehinderung auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems. Pathophysiologisch ist COPD ein chronischer Entzündungsprozess der Bronchialwände, dominiert durch Neutrophile. In den meisten Fällen ist sie durch chronischen Zigarettenkonsum verursacht.

Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung ist 4–6 % für Männer und 1–3 % für Frauen. Bei Rauchern ist der Anteil an COPD-Patienten 15–20 %.

Spirometrischer Verdacht auf COPD: FEV1/FVC <75% und FEV1 Abnahme >30 ml/Jahr



Abgrenzung COPD und Asthma

Klinisch	Asthma bronchiale	COPD
Beginn	Meist Kindheit/Jugend	Meist nach 40. Lebensjahr
Rauchen	Mehr Nichtraucher als Raucher	Überwiegend Raucher
Beschwerden	Episodische Dyspnoe, nachts häufig	Belastungsdyspnoe fast nur tagsüber
Allergie	Häufig	Selten
Funktionell	Asthma bronchiale	COPD
Obstruktion	Intermittierend ausgeprägte Variabilität	Persistierend geringe Variabilität
Reversibilität	Gut (meist >20% des Ausgangs-FEV1)	Schlecht (meist <15% des Ausgangs FEV1)
Hyperreagibilität	Immer	manchmal

(mit freundlicher Genehmigung des HV aus Arznei&Vernunft übernommen)

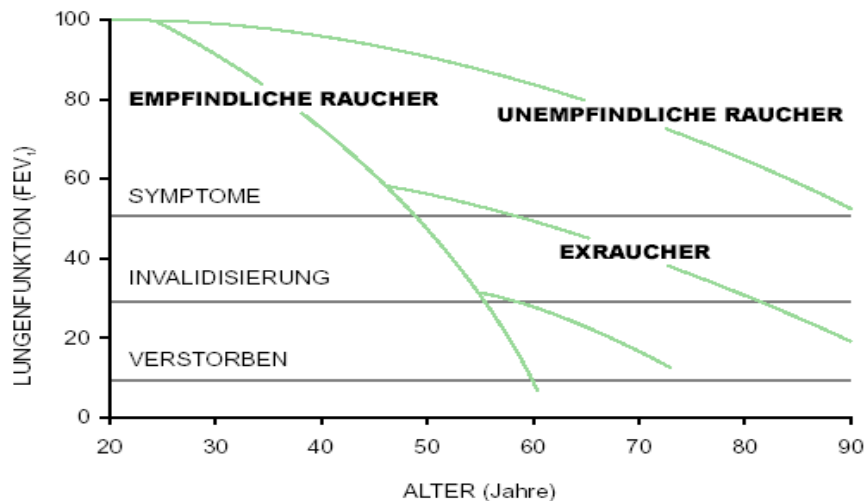
🧐 COPD-Patienten haben eine hohe Inzidenz an Schlafapnoe, Untersuchung im Schlaflabor!

Risikogruppen

Raucher, COPD in der Familie, chronischer Husten

WHO-Definition des chronischen Hustens: zwei aufeinander folgende Jahre mehr als drei Monate Husten

Typischer Verlauf der Lungenfunktion (FEV₁) bei COPD



(Grafik mit freundlicher Genehmigung des HV aus Arznei&Vernunft übernommen)

Erwiesen ist, dass die Zigaretten-Abstinenz die Progression der Erkrankung entscheidend verlangsamt. Raucherentwöhnung ist die wichtigste präventive Maßnahme und unterstützt die Therapie. Der Hinweis auf die Notwendigkeit, das Rauchen aufzugeben, ist eine unverzichtbare Verpflichtung des betreuenden Arztes. Um einen Eindruck vom Grad der Nikotin-Abhängigkeit zu erlangen, sollte bei jedem Patienten der Fagerström-Nikotinabhängigkeitstest angewendet werden! (Fragebogen am Ende des Kapitels).

Etwa 20% der Raucher sind empfindlich und entwickeln eine COPD. Das bedeutet, dass die Lungenfunktion bei den restlichen 80% normal bleibt, diese bekommen zwar keine COPD, aber alle übrigen Risiken (Bronchus-Ca, Gefäßerkrankungen ect. bestehen trotzdem)

Bei empfindlichen Rauchern kann die Veranschaulichung der gemessenen Obstruktion durch **Bestimmung des rechnerischen Lungenalters** zu einer stärkeren Motivation zur Nikotinabstinenz beitragen⁷. (siehe Tabellen nächste Seite)

🧐 Therapieprinzipien, die bei COPD nicht zu empfehlen sind

- Leukotrienantagonisten
- Theophylline in höherer Dosierung (über 10mg/kg Körpergewicht)
- Kombination von ICS mit lang wirksamen β -2-Agonisten!!!

(mit freundlicher Genehmigung des HV aus Arznei&Vernunft übernommen)

⁷ Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age.. Randomised controlled trial, G. Parkes, T. Greenhalgh, M. Griffin, et.al.

Tabelle zur Bestimmung des rechnerischen Lungenalters

Männer	160 cm	165	170	175	180	185	190
25 Jahre	3,60	3,80	4,10	4,30	4,50	4,70	5,00
30	3,50	3,70	3,90	4,20	4,40	4,60	4,80
35	3,30	3,60	3,80	4,00	4,20	4,50	4,70
40	3,20	3,40	3,60	3,90	4,10	4,30	4,50
45	3,00	3,30	3,50	3,70	3,90	4,20	4,40
50	2,90	3,10	3,30	3,60	3,80	4,00	4,20
55	2,80	3,00	3,20	3,40	3,70	3,90	4,10
60	2,60	2,80	3,10	3,30	3,50	3,70	4,00
65	2,50	2,70	2,90	3,10	3,40	3,60	3,80
70	2,30	2,50	2,80	3,00	3,20	3,40	3,70
75	2,10	2,30	2,50	2,70	2,90	3,20	3,50
80	1,90	2,10	2,30	2,50	2,70	3,00	3,30
85	1,70	1,90	2,10	2,30	2,50	2,80	3,00
90	1,50	1,70	1,90	2,10	2,30	2,50	2,80

Frauen	150 cm	155	160	165	170	175	180
25 Jahre	2,70 FEV1	2,90	3,10	3,40	3,60	3,80	4,00
30	2,60	2,80	3,00	3,20	3,40	3,70	3,90
35	2,50	2,70	2,90	3,10	3,30	3,50	3,70
40	2,30	2,60	2,80	3,00	3,20	3,40	3,60
45	2,20	2,40	2,60	2,90	3,10	3,30	3,50
50	2,10	2,30	2,50	2,70	2,90	3,20	3,40
55	2,00	2,20	2,40	2,60	2,80	3,00	3,20
60	1,80	2,10	2,30	2,50	2,70	2,90	3,10
65	1,70	1,90	2,10	2,40	2,60	2,80	3,00
70	1,60	1,80	2,00	2,20	2,40	2,70	2,90
75	1,50	1,70	1,90	2,10	2,30	2,60	2,80
80	1,40	1,60	1,80	2,00	2,10	2,40	2,70
85	1,30	1,50	1,70	1,90	2,00	2,30	2,60
90	1,20	1,40	1,60	1,80	1,90	2,20	2,50

Werte bis 70 Jahre nach „Lung Funktion Calculator“ Fa. Micro Medical, darüber nach online-Rechner der John Hopkins University extrapoliert.

Beispiel: eine 40-jährige Raucherin ist 170cm groß, ihr FEV1 ist 2,60 L, ihr rechnerisches Lungenalter beträgt 65 Jahre.

Therapie

Eine Verschlechterung der Lungenfunktion kann nicht durch Medikamente aufgehalten werden. Die medikamentöse Therapie ist rein symptomatisch und hat mit Ausnahme der langfristigen O₂ Gabe im Stadium 4 keinen Einfluss auf die Prognose. Obwohl die Obstruktion bei COPD nur partiell oder gar nicht reversibel ist, kann bei Patienten mit schwerer Obstruktion auch eine geringe Bronchodilatation einen subjektiven Nutzen bringen. Nicht jedes Ansprechen auf Bronchodilatoren ist im FEV₁ ablesbar deshalb soll auch die subjektive Besserung oder Verschlechterung bei der Therapie berücksichtigt werden.

Bronchodilatoren

Sie dienen der symptomatischen Therapie der stabilen COPD. Sie können entweder „bei Bedarf“ zur Linderung persistierender oder zunehmender Beschwerden oder regelmäßig zur Verminderung der Symptome gegeben werden. Die Dose-Response-Kurven sind bei COPD relativ flach; die Nebenwirkungen sind pharmakologisch vorhersehbar, dosisabhängig und weniger wahrscheinlich bei inhalativ verabreichten als bei oralen Medikamenten.

Drei Gruppen von bronchial erweiternden Substanzen werden empfohlen:

Anticholinergika

wirken bei der Mehrzahl der COPD-Patienten stärker und länger bronchodilatatorisch als kurzwirksame Beta-2-Agonisten. Die Kombination mit Beta-2-Agonisten führt dabei zu größerer und länger anhaltender Verbesserung der Lungenfunktion, ist aber mit einer höheren kardiovaskulären Ereignisrate verbunden.

Beta-2-Agonisten

Kurz wirksame Beta-2-Agonisten sollten bei leichter COPD als Bedarfsmedikation gegeben werden. Lang wirksame Beta-2-Agonisten sind aufgrund ihrer langen Wirkung für die Dauermedikation bei stabiler mittelgradiger und schwerer COPD geeignet. Kurzwirksame Beta-2-Mimetika können im Intervall als zusätzliche Bedarfsmedikation gegeben werden.

Theophyllin

Sie sind bei COPD ebenfalls wirksam, insbesondere in ihrer Retard-Form. Sie zeigen aber häufiger Nebenwirkungen und werden nur oral verabreicht. Aufgrund anderer Wirkungsmechanismen können sie auch zusätzlich zu den anderen Bronchodilatoren gegeben werden.

Glukokortikoide

Langdauernde Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden (ICS) verändert grundsätzlich die langfristige Reduktion des FEV₁ bei COPD-Patienten nicht. Aus großen randomisierten Studien der letzten Jahre kann lediglich geschlossen werden, dass bei fortgeschrittenen Fällen die Lebensqualität verbessert und bei manchen Patienten die Zahl der Exazerbationen vermindert wird. Wegen der Nebenwirkungen: dosisabhängige Hemmung der körpereigenen Steroidproduktion, Osteoporose und signifikant häufiger Pneumonien sollte die Indikation streng gestellt werden. Bei den häufig üblichen Fixkombinationen von ICS mit lang wirksamen β -Agonisten kommt noch das Problem der Tachyphylaxie hinzu, deshalb sind solche Kombinationspräparate grundsätzlich nicht zweckmäßig (Formoterol, Salmeterol Seretide®)

Keine ICS bei stabiler COPD

Bei Behandlung der COPD mit ICS ist keine Mortalitätssenkung belegt, bei Behandlung von stabiler COPD findet ein systematischer Review von Drummond MB et al 2008 aber einen signifikanten Anstieg von Pneumonien RR 1,34, 95% CI 1,03-1,75

ICS bei COPD mit häufigen Exacerbationen

Regelmäßige Therapie mit ICS ist gerechtfertigt bei symptomatischen COPD-Patienten ab Stadium 3 mit häufigen Exazerbationen die einen dokumentierten Response auf Steroide (Verbesserung des FEV1 um > 15 % oder 0,2 l nach maximal 21 Tagen) haben, wobei nach 6 bis 12 Wochen der Benefit evaluiert werden sollte. Bei solchen Patienten ist eine ICS-Dauertherapie mit möglichst niedriger Dosis anzustreben.

Orale Glukokortikoide bei der akuten Exacerbation

Bei exacerbiertem COPD sind ICS nicht wirksam, hier sind für einige Tage orale Steroide vorzuziehen, von der Praxis des Dosisausschleichens ist man bei kurzer Anwendung mittlerweile abgekommen.

Impfungen

Die Influenza-Impfung kann schwere Exazerbationen im Rahmen einer Influenza A- oder B-Infektion bei COPD-Patienten verhindern und wird daher empfohlen.

Für die Pneumokokken-Impfung besteht eine Indikation bei Risikogruppen (z.B. Patienten in Altenheimen). Es fehlen jedoch ausreichende Daten, um sie generell für alle COPD-Patienten zu empfehlen.

Immunmodulatoren

Die bisherige Datenlage berechtigt nicht zu einer generellen Empfehlung, wiewohl sich abzeichnet, dass der Schweregrad von Exazerbationen vermindert wird. (z.B. Bronchovaxom®)

Schleimlöser

Die Wertigkeit von Mukolytika bei COPD-Patienten wird diskutiert, weil eine deutliche Diskrepanz zwischen den messbaren Effekten und dem klinischen Erfolg besteht. Die antioxidative Wirkung einiger Mukolytika, z.B. von N-Azetyl-Zystein, könnte bei COPD-Patienten von Vorteil sein. Da alle Schleimlöser die Diaminoxidase blockieren, ist mit ca 6 % UAW's zu rechnen (eine Liste aller Medikamente welche die DAO blockieren finden Sie in diesem Skriptum)

Antibiotika

Als Dauertherapie oder Prophylaxe werden Antibiotika generell nicht empfohlen, aber bei Hinweis auf eine Exazerbation.

Exazerbationen können durch virale, aber auch bakterielle Infekte ausgelöst werden. Hinweise für bakterielle Infektion sind außer vermehrtem Husten und Dyspnoe vor allem vermehrte Sputum-Menge mit Farbveränderungen in Richtung Grün. Ab dem 2. Krankheitstag ist ein CRP-Anstieg auf >50mg/L ein wichtiger Indikator. Nur bei bakteriellen Infektionen können Antibiotika von Nutzen sein. Antibiotika sollten S.pneumoniae, H.influenzae und M.catharrhalis abdecken. Es kommen für ambulante Patienten vorrangig Amoxycilline in Betracht, als Mittel 2. Wahl Makrolide und Cephalosporine und als therapeutische Reserve Chinolone.

Betablocker bei Patienten mit COPD



β-Blocker bei COPD?

Der Hauptfokus bei der COPD Therapie liegt auf der bronchialen Obstruktion, welche aber durch Bronchodilatoren kaum besserbar ist, und nur einen marginalen Effekt auf die Mortalität zeigt. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen sind hauptsächlich

mitverantwortlich für die Mortalität bei COPD Patienten. Dabei kann eine Differentialdiagnose zwischen chronischen Lungen- und Herzerkrankungen schwierig sein. Betablocker könnten bei COPD Patienten einen positiven Effekt haben. So konnten systematische Reviews zeigen, dass Betablocker von COPD Patienten gut toleriert werden und keine negativen Auswirkungen auf die bronchiale Obstruktion zu haben scheinen.

Eine Kohortenstudie im Rahmen der Utrecht General Practitioners Network Database (Netzwerk aus 35 Allgemeinärzten in 23 Praxen, die seit 1992 Daten in eine gemeinsame Datenbank einspeisen) untersucht, ob der längere Gebrauch von Betablockern bei Patienten mit COPD einen positiven Effekt auf die Mortalität und Exazerbationen bei Patienten mit COPD generell sowie bei solchen ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Begleiterkrankungen hat. Beobachtungszeitraum war Anfang 1995- Ende 2005

Primärer Endpunkt: Mortalität jeglicher Ursache

Sekundärer Endpunkt: Erste COPD Exazerbation innerhalb des Beobachtungszeitraums (Definition COPD Exazerbation: Verschreibung (pulsed-dose) von Prednison/Prednisolon über 7-10 Tage und/oder Hospitalisierung wegen Exazerbation)

Resultate:

2230 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 7.2 Jahre. Insgesamt starben im Studienzeitraum 686 Patienten (30.8%): 27.2% in der Gruppe der Patienten, die einen Betablocker nahmen gegenüber 32.3% der Patienten, die keinen Betablocker einnahmen. Somit war das Mortalitätsrisiko in der Gruppe mit Betablockern signifikant niedriger (adjustierte Hazard Ratio (HR) 0.68, 95%CI 0.56-0.83). Für kardioselektive Betablocker betrug die adjustierte HR 0.67 (95%CI 0.55-0.83), für nichtselektive Betablocker 0.82 (95%CI 0.61-1.10). 42.7% derer, die einen Betablocker einnahmen hatten mindestens eine Exazerbation gegenüber 49.3% derer, die keinen Betablocker einnahmen. HR 0.71 (95%CI 0.60-0.83),

Kommentar:

Eine längere Behandlung von COPD-Patienten mit Betablockern kann das Überleben verbessern und die Anzahl Exazerbationen in einem breiten Kollektiv von Patienten mit COPD verringern. Betablocker werden auch von COPD Patienten gut toleriert, Studien zeigen keine negativen Auswirkungen auf die bronchiale Obstruktion.

Es ist wahrscheinlich, dass viele COPD Patienten kardiovaskuläre Probleme haben (wie die Pathogenese der COPD vermuten lässt), und somit die positiven Effekte bezüglich der Mortalität auf die Reduktion dieser Risiken zurückzuführen ist. Deshalb gehört zu jeder Anamnese und Untersuchung bei COPD Patienten auch die Suche nach kardiovaskulären Erkrankungen.⁸⁹ Eine schöne Arbeit aus der AM-Praxis.

⁸Verfasser: Spaar Anne, 21.06.2010 © 2010 Hortenzentrum

⁹ Originalarbeit: Rutten FH et al. : Betablockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2010;170(10):880-887.

Lungenfibrose

50+, stetiger Husten, andauernde Müdigkeit, geringe körperliche Belastbarkeit, sowie ein Anstieg der Atemfrequenz und eine nicht reversible obstruktive Ventilationsstörung in der Spirometrie, die meist schlecht oder gar nicht auf Steroidbehandlung anspricht, könnte ein Hinweis auf eine Lungenfibrose sein.

Diagnosestellung

Das Thoraxröntgen ist nicht sehr spezifisch, es finden sich basal betonte, subpleurale, retikuläre Verdichtungen. Im HR-CT sind milchglasartige Trübungen typisch. Die endgültige Diagnose wird biotisch gestellt.

Exogene Lungenfibrose

Die exogene Lungenfibrose wird durch Rauch, ionisierende Strahlung, Asbest, und Silikatstaubbelastung verursacht, und zeigt meist einen chronischen Verlauf.

Exogen allergische Lungenfibrose

Die exogen allergische Alveolitis verläuft klinisch meist wie eine Pneumonie, Auslöser sind organische Stäube (Farmerlunge, Schimmel...)

Diagnosestellung: bronchiale Lavage

Das Antiarrhythmikum Amiodaron verursacht in ca. 0,1-1% der Anwendungen eine exogen allergische Lungenfibrose, zu spät erkannt verläuft sie u.U. tödlich. Das klinische Bild ähnelt einer Pneumonie, Patienten die Amiodaron (Sedacoron®) einnehmen sollen darüber aufgeklärt werden.

Idiopathische Lungenfibrose

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist im Verlauf wesentlich aggressiver, d. h. die Lebenserwartung ist geringer als bei exogen-allergischer Lungenfibrose. Die IPF betrifft vor allem Patienten im mittleren und höheren Lebensalter (meist >50 Jahre), dementsprechend steigt die Inzidenz mit fortschreitendem Lebensalter und beträgt etwa 10/100.000 Einwohner. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, auch eine familiäre Häufung wird beobachtet (genetische Komponente). Bedingt durch die schlechte therapeutische Beeinflussbarkeit und den verhältnismäßig raschen, progredienten Verlauf ist die IPF als die ungünstigste Form aller Lungenfibrosen anzusehen. Die mittlere Überlebensrate nach der Diagnosestellung liegt bei 3-5 Jahren.

Quelle:AKH-Konsilium

Kopfschmerz

	Prävalenz	Frequenz/ Dauer	Charakter	Übelkeit	Photophobie	Therapie
Spannungskopfschmerz episodisch	Ca. 36%	<180 Tage/Jahr Dauer 30min – 7 Tage	Haubenförmig drückend mittelstark	-	-	ASS, Paracetamol, NSAR Myotonolytika Physiotherapie wird kontroversiell beurteilt
Spannungskopfschmerz chronisch	Ca. 3%	nahezu täglich	w.o.manchmal etwas pulsierend	(+)	(+)	w. o. nicht als Dauermedikation, zus. Amytryptilin 10-75mg durch 4-6 Mo, ev. Psychotherapie, Physiotherapie wird kontroversiell beurteilt
Migräne	Ca 12% M:W = 1:4 bei 25% Beginn vor 10. Lj	Durchschnittlich 34Tage pro Jahr Dauer: 4-72 Stunden	In 60% Hemikranie, pulsierend, stark, Verstärkung durch körperliche Aktivität	95% 62%	95% manchmal Geruchs-empfindlich	Anfall: 1. Stufe Metoclopropamid + 1000mg ASS oder Paracetamol 2. Stufe Metoclopropamid + Sumatriptan oder Ergotamin Prophylaxe: Metoprolol 50-200mg Flunarizin 5-10mg Valprionsäure 600-1500mg TD
Migräne mit Aura	10-20% der Migränpatienten nicht bei jedem Anfall!	Aura max. 60 Minuten	Häufig: Flimmern vor den Augen, gezackte bizarre Muster Seltener: Hemianopsie, Sensibilitätsstörung Gesicht, Hand, Arm, Thorax Fraglich: transiente globale Amnesie			
Analgetika induzierter Kopfschmerz	Ca. 20% der Kopfschmerzen	>15 Tage pro Monat	Tritt auf bei Einnahme von 3x täglich Schmerzmittel über mehr als 3 Monate, besonders gefährlich frei verkäufliche Kombinationspräparate mit ASS+Paracetamol+Coffein (z.B.: Thomapyrin®), Ergotamin, Codein, Benzodiazepinen			Information + 1 Monat Entzug Erlaubt: Metoclopropamid, Naproxen, β -Blocker, Ca-Blocker, Amytryptilin
*Clusterkopfschmerz	Ca 0,1% m:w=7:1 Auftreten meist ab 20.Lj	Clusterperioden 20-30 Tage mit 2-3 Anfällen/Tage Dauer: 15-180 min	Einseitig von der Stirn bis zum Nacken, sehr stark, ist unruhig, möchte mit dem Kopf durch die Wand, konjunktivale Rötung, Tränenfluß, verstopfte Nase, Schwitzen Stirn und Gesicht, Miose, Ptose, Lidödem			O ₂ 100% 7L/min 10-20 Minuten, im Sitzen Gesichtsmaske Sumatriptan 6mg s.c. Prophylaxe: Prednislon 75-250mg 2 Wochen + Verapamil 120-480mg 4 Wochen über Schmerzfreiheit

*Der Clusterkopfschmerz wird auch als Bing/Horton-Syndrom, Petrosus-Neuralgie, Neuralgie des Ganglion spenopalatinum, Sluderneuralgie und Hemicrania periodica neuralgiformis bezeichnet.

Kopfschmerzen nach epiduraler Infiltration

typisch ist, dass sich die Kopfschmerzen im Liegen bessern, Therapie: Bettruhe und Mexalen

Kopfschmerz mit potentiell gefährlichem Verlauf

Donnerschlagkopfschmerz	Verdacht auf Subarachnoidalblutung	► Schädel-CT erforderlich
Heftige diffuse Kopfschmerzen, Auftreten innerhalb von Minuten	Antikoagulierter Patient, neurologische Ausfälle, Bewusstseinsstrübung	Schädel-CT V.a. intracerebrale Blutung
	Hohes Fieber, Meningismus	Lumbalpunktion Meningitis?
Allmählich zunehmende Kopfschmerzen, Patient im mittleren, höheren Alter	RR diast. über 120mmHg	Hochdruck-Krise
	Blutsenkung stark beschleunigt	V.a. Arteritis temporalis?
	Neurologische Symptome	Tumor, Hämatom?
Hustenkopfschmerz	Blutdruck Anamnese + Messung	Arterielle Hypertonie
	Druckschmerz sinus frontalis, sinus maxillaris, erhöhtes CRP, NNH-Rö	Sinusitis
	Kraniale MRT-Untersuchung	Raumforderung?
	Alle Untersuchungen o.B.	„benigner Hustenkopfschmerz“

Beide Tabellen Quelle: mod. nach Peter Wessely: Praktischer Umgang mit Kopfschmerzen Springer Verlag 2000

Hätten Sie das erkannt?

Ein 10-jähriges Mädchen kommt in Begleitung seiner Mutter in die Sprechstunde. Es klagt über wiederkehrende Übelkeit, fallweise mit Erbrechen etwa 5x in den letzten zwei Monaten. Auf Nachfrage erzählt das Kind alles habe vor 2 Monaten begonnen. Wegen Übelkeit suchte es einen praktischen Arzt auf, dieser habe einen Harnwegsinfekt festgestellt, und antibiotisch behandelt, aber schon zwei Wochen später trat wieder Übelkeit auf. Die genaue Anamnese ergibt folgendes: Es bestanden keine typischen Blasenbeschwerden und auch kein Klopfschmerz der Nierenlager, kein Fieber, dem Kind war nur schlecht. Der Arzt hatte den Spontanharn untersucht, dazu keine Reinigung des Genitale, Labienspreizen oder Mittelstrahl-Abnahme veranlasst. 2 Wochen danach, in der Nacht vor der Abreise in den Familienurlaub, trat wieder Übelkeit auf. Das Kind erzählt spontan es sei wegen der bevorstehenden Urlaubsreise aufgeregt gewesen. Noch in der Nacht vor der Abreise wurde ein diensthabender Arzt konsultiert, dieser verordnete Metoclopropamid. Während des gesamten Fluges musste das Mädchen immer wieder Erbrechen. 2 Wo später in der Nacht vor einer Bergtour konnte das Mädchen wegen der Vorfreude nicht einschlafen, es hatte sich extra einen Wecker besorgt, fürchte aber trotzdem zu verschlafen. Wieder tritt in der Nacht Übelkeit und Erbrechen auf.

Lesen Sie weiter...

Cyclic Vomiting Syndrome (CVS)

CVS wurde erstmals 1882 von Dr. S. Gee beschrieben. Es handelt sich dabei um eine seltene Erkrankung vorwiegend von Kindern und selten auch Erwachsenen, deren Ursache bisher noch nicht restlos geklärt ist. CVS zeichnet sich durch wiederkehrende Anfälle von Übelkeit, Erbrechen und schwerwiegend gestörtem Allgemeinbefinden aus. Diese Anfälle lassen oft keine besondere Ursache erkennen. Das Erbrechen erfolgt in kurzen Zeitabständen (5-10 mal je Stunde zum Höhepunkt des Anfalls) und kann wenige Stunden, aber auch bis zu 10 Tage andauern. Meistens dauert ein Anfall jedoch 1-4 Tage. Die Anfälle ähneln einander in Verlauf und Dauer und enden spontan. Meist fühlt sich das Kind zwischen den Anfällen wohl.

Häufigkeit

In den meisten Fällen beginnt die Krankheit im Alter zwischen 3 und 7 Jahren. Sie kann aber vom Kleinkindstadium bis hin zum Erwachsenenalter ausbrechen. Die Anfälle können mehrere Male pro Jahr, aber auch mehrere Male pro Monat auftreten. Mädchen sind geringfügig häufiger betroffen als Buben. Die Kinder können verstärkt unter Reisekrankheit leiden häufig kommt Migräne in der mütterlichen Linie vor. Eine ausschließlich maternale Vererbung über eine Mutation der Mitochondrien-DNA (A3243G mtDNA) wird vermutet.

Symptome

Anfälle können jederzeit auftreten. Meist beginnen die Anfälle jedoch in der Nacht oder am frühen Morgen. Der Patient leidet unter schwerer Übelkeit und erbricht mehrere Male oder leidet unter Würgen. Kopfschmerzen, mildes Fieber, Durchfall oder Abdominalschmerz können auch auftreten. Lang anhaltendes Erbrechen kann wegen der Reizung der Speiseröhre zu leichten Blutungen führen.

Auslöser

Obwohl manche Patienten keine offensichtlichen Auslöser ausmachen können, sind die meisten Patienten in der Lage bestimmte Umstände zu schildern, die einen Anfall auslösen können. Stress, Aufregung (Geburtstage, Feiertage und Urlaub) und Erkältungen sind die am häufigsten benannten Auslöser eines Anfalls. In Einzelfällen scheinen Trigger wie Schokolade, Käse und Mononatriumglutamat (MSG) Anfälle auszulösen.

Diagnose

Die Diagnose CVS ist oft nur schwer zu stellen, da CVS zum einen selten und auch bei Ärzten weitgehend unbekannt ist, zum anderen, aber weil Erbrechen von einer Vielzahl anderer Erkrankungen ausgelöst werden kann. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen keinerlei spezifische Testverfahren, wie Blutanalysen oder Röntgenuntersuchungen zur Verfügung. Die Diagnose wird klinisch nach Ausschluss anderer Differentialdiagnosen gestellt.

Behandlung

Es liegt kein psychisches Problem zu Grunde, als Ursache vermutet man eine Mutation der Mitochondrien-DNA, psychotherapeutische Verfahren sind deshalb nicht indiziert.

Anfallsprophylaxe

Amitryptilin ist erste Wahl bei Kindern >5 Jahre und Jugendlichen, Erfolgsquote 67%, Propanolol 57% Phenobarbital 79% Erfolgsquote in einer offenen Studie bei Kindern, ohne EEG-Veränderungen. Erythromycin, ein im Magen prokinetisch wirksamer Stoff zeigte 75 % Erfolg in einer Open-Label-Studie.

Anfallskupierung

Sumatriptan 46% Responder, Ondasetron 59% Responder, die Kombination mit Diazepam scheint wirksamer wie Ondansetron (Zofran® Amp, Tabl, Supp.) allein. Vielfach wird in der Literatur auch die Kombination von Diphenhydramin (Dibondrin Amp.®) und Diazepam z.B. Stesolid 10mg Rectaltube® empfohlen. Diphenhydramin ist auch für Kinder <5Jahre geeignet.

CVS wird auch als abdominale Migräne, biliäre Anfälle, periodisches Syndrom und wiederholtes Erbrechen bezeichnet

Magen-Darm-Erkrankungen

Gastritis und Refluxbeschwerden

🤔 Bei Fehlen von Alarmzeichen soll bei Patienten <45a primär auf eine Gastroskopie verzichtet und eine Probetherapie mit PPI oder H2-Blockern in Standarddosierung über 2-4 Wochen begonnen werden. Bei Alarmzeichen und bei Nichtansprechen auf eine Probetherapie in 2 Wochen und bei Patienten 45+ ist eine Gastroskopie indiziert.
Alarmzeichen: Blutung, Anämie, Gewichtsverlust, Schluckstörung

Bei Patienten über 45 Jahren, bei Vorliegen von Alarmsymptomen oder bei Versagen einer 2-wöchigen Probetherapie sollte eine gezielte Diagnostik erfolgen. Methode der Wahl ist die Gastroskopie mit Helicobacter pylori-Nachweis.

Ulcus duodeni

Diagnose: Meist HP-assoziiert. Bei jedem Patienten ist die Erhebung des HP-Status unbedingt erforderlich, im Allgemeinen durch die Gastroskopie, andere Methoden: C13-Atemtest, Stuhl-Antigennachweis, (Antikörperbestimmung im Blut nur bei Erstdiagnose)

Therapie:

HP-positiv (80%): Eradikationstherapie 7 Tage, Fortsetzung der PPI-Therapie nach Eradikation bei Fortbestehen der Beschwerden für maximal weitere 3 Wochen . (Kontrolle des Eradikationserfolges nach 2 Monaten mittels Atemtest oder Antigennachweis im Stuhl, Serologie ungeeignet!)

HP-negativ (20%): PPI oder H2-Blocker in Standarddosierung für 4 Wochen (keine Kombinationstherapie)

Bei Fortbestehen der Beschwerden beiziehen eines Spezialisten

Ulcus ventriculi

Diagnose: Gastroskopie und Biopsie zum Karzinomausschluß unbedingt erforderlich

Therapie:

HP-positiv: Eradikationstherapie 7 Tage, Fortsetzung der PPI-Therapie nach Eradikation 3-5 Wochen, Gastroskopie-Kontrolle mit PE vor Abschluß der Behandlung

HP-negativ: PPI oder H2-Blocker in Standarddosierung für 4-6 Wochen (keine Kombinationstherapie) Gastroskopie-Kontrolle mit Biopsie vor Abschluss der Behandlung

Bei Fortbestehen der Beschwerden beiziehen eines Spezialisten

GERD

Diagnose wird auf Grund typischer Symptome klinisch gestellt, endoskopische Abklärung ist erforderlich bei Alarmzeichen (Schluckstörung, Blutung, Anämie, Gewichtsverlust), wenn keine Beschwerdefreiheit binnen 2 wöchiger Probe-Therapie, bei lange bestehenden Beschwerden und bei Wiederauftreten der Symptome nach erfolgreicher Therapie.

Ziele der endoskopischen Diagnostik

1. Differenzialdiagnose
2. Stadieneinteilung zur Therapieplanung
 - Stadium 0 keine Schleimhautveränderung „NERD“ (nicht erosive Refluxkrankheit)
 - Stadium 1 einzelne Erosionen
 - Stadium 2 konfluierende Erosionen
 - Stadium 3 zirkuläre Erosionen
 - Stadium 4 zirkuläre Erosionen
3. Langzeitüberwachung bei Barrett-Ösophagus (Präkanzerose)

Therapie nach endoskopischer Diagnostik

Stadium 0 = NERD PPI in halber Standarddosierung 4-8 Wochen

Stadium 1-2 PPI in Standarddosierung 4-8 Wochen

Stadium 3-4 PPI in Standarddosierung 8-12 Wochen

Bei fehlender Besserung der Symptomatik ist eine Dosiserhöhung sinnvoll.

Nach der Therapie sollte eine endoskopische Kontrolle erfolgen. Bei vollständig abgeheilten Veränderungen individuelle Dosisreduktion, „step down“ durch Verringerung der Einzeldosis oder Gabe jeden 2. oder 3. Tag. Nach 3-6 Monaten sollte ein Absetzversuch erfolgen.

Bei kurzfristig wiederholt auftretender GERD ist zwischen medikamentöser Dauertherapie und endoskopischer Anti-Reflux-Operation zu wählen.

Der Barrett-Ösophagus stellt eine Präkanzerose dar und bedarf der regelmäßigen Kontrolle!

Chronische Gastritis

Diagnose: Gastroskopie + PE

Gastritis A (autoimmun)

selten <5%, erhöhtes Risiko für Magenkarzinom, regelmäßige Überwachung beim Spezialisten, symptomatische Therapie in 1. Linie Prokinetika, Vitamin B12 Kontrolle und Substitution (Hepavit®) alle 3 Monate i.m.

Gastritis B (bakteriell)

häufigste Form 80%, dauerhafte Beschwerdefreiheit durch Eradikation nur bei einem Teil der Patienten zu erreichen

Therapie: Eradikation, . (Kontrolle des Eradikationserfolges nach 2 Monaten mittels Atemtest oder Antigennachweis im Stuhl, Serologie ungeeignet!) Bei Fortbestehen der Beschwerden Zusammenarbeit mit Spezialisten.

Rezidivrate: In der Literatur wird die jährliche Neuinfektionsrate nach erfolgreicher Eradikation mit 2-5% beziffert. Bestehende Infektion bei Familienmitgliedern erhöht vermutlich die Rezidivrate.

Gastritis C (chemisch)

meist durch NSAR oder galligen gastroduodenalen Reflux. Therapie: Lansoprazol 1x30mg , Omeprazol 1x20mg mit individuell verlängerter Therapiedauer, NSAR möglichst absetzen, Umstellung auf Tramadol oder Codidol, bei jüngeren Patienten ohne vaskuläres Risiko ev. auf Coxibe. (Anm. die gleichzeitige Verordnung von Coxiben und PPI ist nicht kassenzulässig) Wenn NSAR nicht absetzbar, PPI 8 Wochen!

Reizmagen

Auch funktionelle Dyspepsie genannt, für die Gastroenterologen eine schlecht definierbare Ausschlussdiagnose nach erfolgter Gastroskopie und PE. Es zeigt sich kein Wirkunterschied zwischen Behandlung mit PPI, H2-Blockern, Antacida, Prokinetika und Placebo. Keine Polypragmasie, wenn eine medikamentöse Therapie nicht vermeidbar ist, sollte daher möglichst den harmloseren und auch preiswerteren Antacida der Vorzug gegeben werden (pers. Mitteilung H.Winkler). Auf die funktionelle Dyspepsie wird im nächsten Absatz näher eingegangen.

Helicobacter pylori Eradikation

Es ist zu bedenken, dass in Österreich bei der gesunden Bevölkerung die Prävalenz der Helicobacter-Infektion parallel mit dem Alter ansteigt. So sind 30jährige etwa in 20 % der Fälle positiv, 50jährige in 40 %. Die Indikationen für eine Helicobacter-Eradikation sind in der nachstehenden Tabelle angeführt und gewichtet (Maastricht 2-2000, Consensus-Report) Aufgrund des Maastricht Consensus-Reports ist eine H.p.-Eradikation unbedingt erforderlich

Absolute Indikationen

Ulcus duodeni / Ulcus ventriculi (aktuell oder anamnestisch)
niedrig malignem Magenlymphom vom MALT-Typ
Gastritis mit hochgradigen morphologischen Veränderungen
Zustand nach Magen-Teilresektion
positive Familienanamnese in Bezug auf Magenkrebs

Relative Indikationen

H.p.-Eradikation empfohlen, obwohl die wissenschaftliche Evidenz schwächer ist:
Refluxösophagitis unter Dauertherapie mit PPI
Magenkarzinom-Prophylaxe
Reizmagen
konventionelle NSAR-Therapie bei Risikofaktoren

Sieben Tage sind für eine erfolgreiche H.p.-Eradikation meist ausreichend, ein Therapieversagen aufgrund mangelnder Compliance und wegen Resistenzentwicklung aber möglich.

Eradikationsschemata

Standard, "french triple" (1. Präferenz)	Standard, "italian triple" (2. Präferenz)
Protonenpumpenblocker (PPI), 2 x täglich Amoxicillin 1000 mg, 2 x täglich Clarithromycin 500 mg, 2 x täglich Für 7 Tage Bei Versagen: Wechsel auf italian triple für 14 Tage	Protonenpumpenblocker (PPI) 2 x täglich Metronidazol 400 mg, 2 x täglich Clarithromycin 250 mg, 2 x täglich Für 7 Tage
Reserveschema: duale Hochdosistherapie	Reserveschema: Levofloxacin-basiert, 3-fach
Protonenpumpenblocker (PPI), 3x doppelte Standarddosis täglich Amoxicillin, 3 x 1000 mg täglich Für 14 Tage	Protonenpumpenblocker (PPI), 2 x täglich Amoxicillin 1000 mg, 2 x täglich Levofloxacin 500 mg, 2 x täglich für 10 Tage
Reserveschema: Rifabutin-basiert, 3-fach	Reserveschema: Quadrupeltherapie
Protonenpumpenblocker (PPI), 2 x täglich Amoxicillin 1000 mg, 2 x täglich Rifabutin 150 mg, 2 x täglich für 14 Tage	Protonenpumpenblocker (PPI) 2 x täglich Metronidazol 400 mg, 3 x täglich Wismutsubcitrat 120 mg, 4 x täglich Tetracyclin 500 mg, 4 x täglich für 7 bis 14 Tage

Stand Sommer 2007, Resistenzentwicklung und Arzneimittel sind laufend Veränderungen unterworfen!

Kontrolle des Eradikationserfolges nach 2 Monaten mittels Atemtest oder Antigennachweis im Stuhl, Serologie ungeeignet! Bei Fortbestehen der Beschwerden Zusammenarbeit mit Spezialisten.

Funktionelle Dyspepsie

🤖 Die klinische Diagnose „funktionelle Dyspepsie“ umfasst organische oder psychosomatische Erkrankungen. Bei Fehlen von Alarmzeichen soll bei Patienten <45a primär auf eine Gastroskopie verzichtet und eine Probetherapie mit PPI oder H2-Blockern in Standarddosierung über 2-4 Wochen begonnen werden.

Bei Nichtansprechen ist eine Gastroskopie indiziert, ergibt der Befund ein Ulkus, eine GERD oder galliges Sekret im Magen, ist eine organische Ursache gefunden.

Oberbauchschmerzen und Refluxbeschwerden mit negativer Gastroskopie sind am ehesten als NERD zu interpretieren und sollten in halber Standarddosierung (Omeprazol 10mg) on demand therapiert werden.

Ein positiver HP-Befund ohne Ulzera ist zu 93% ein harmloser Zufallsbefund, aber in einem von 14 Fällen bessern sich die Beschwerden anhaltend.

Wenn der Gastroskopiebefund negativ blieb, insbesondere wenn zusätzlich Symptome eines Reizdarmes wie Völlegefühl und Blähungen vorliegen ist eine Somatisierungsstörung die wahrscheinlichste Ursache.

Eine ideale Therapie existiert nicht, PPI, H2-Blocker, Antacida wirken kaum besser als Placebo, der Nutzen von Psychotherapie ist unzureichend gesichert. Antacida sind grundsätzlich nicht für Dauertherapie geeignet, auch PPI, H2-Blocker und Prokinetika bergen Risiken in der Langzeiteinnahme.

Wichtig ist beim Patienten Angst abzubauen und eine zurückhaltende medikamentöse Therapie zu verschreiben.

Nicht abgeklärte Dyspepsie (empirische Diagnose)

Schätzungen zu Folge leiden 10-40% der Erwachsenen an nicht abgeklärter Dyspepsie: Symptomkomplex von epigastrischen Schmerzen, Blähungen, Übelkeit und frühe Sättigung deren Ursprung im oberen Gastrointestinaltrakt vermutet wird. Einzelne Leitlinien schließen Refluxbeschwerden aus, andere rechnen sie hinzu.

Diagnosestellung

Bei jüngeren Erwachsenen (<45a) ohne Alarmsymptome (Gewichtsverlust, Anämie, Teestühle) ist primär keine Endoskopie, sondern eine Probetherapie ratsam. Internationale Leitlinien stimmen darin überein, dass nur bei Nichtansprechen oder Alarmsymptomen eine endoskopische Abklärung erfolgen soll. Die große Mehrheit der Befunde hat keine Konsequenzen für die Therapie und es besteht ein geringes, aber definitives Schädigungsrisiko durch die Untersuchung:

🤖 number needed to harm (NNH) Gastroskopie

kardiopulmonale Störwirkung 2.600, Perforation 4.200, Blutung 10.000 und Todesfall 40.000.

Behandlung der nicht abgeklärten Dyspepsie

Diät

Der Nutzen diätetischer Maßnahmen bei funktioneller Dyspepsie ist nicht in randomisierten kontrollierten Studien (RCT's) untersucht, wenn Patienten bestimmte Nahrungsmittel oder Lebensstilfaktoren als Auslöser ihrer Beschwerden identifizieren, sollen diese vermieden werden.



Medikamentöse Therapie

Die optimale medikamentöse Therapie ist unklar, zwar wirken PPI (NNT=6) und H2-Blocker (NNT=5) in einzelnen Studien etwas besser als Antacida aber die Einschlusskriterien divergieren, sodass diese ca. 20% Besserung auf den Anteil an Refluxerkrankungen zurückgehen könnten, die bei strenger Definition nicht zur funktionellen Dyspepsie zu rechnen sind.

Ob primär H2-Blocker oder PPI eingesetzt werden sollen, lässt sich aus der Datenlage nicht sicher entscheiden, die Heilungsraten sind vergleichbar, im direkten Vergleich schneiden PPI tendenziell besser ab. Prokinetika sollten, entgegen älteren Leitlinien, wie auch der von uns zitierten Leitlinie des "Magenkrank" aus der Reihe „Arznei und Vernunft“, nicht mehr empirisch zum Einsatz kommen.

Falls die Probetherapie nicht erfolgreich war stellt sich die Frage ob eine Probe-HP-Eradikation ohne vorherigen Keimnachweis gemacht werden soll. Dies scheint insbesondere bei der relativ niedrigen Inzidenz in Mitteleuropa nicht sinnvoll.

Der nächste Schritt wäre also die gastroscopische Abklärung.

Abgeklärte funktionelle Dyspepsie

Bei der funktionellen Dyspepsie zeigt die Gastroskopie kein Ulkus und einen normalen oder nahezu normalen Endoskopiebefund. Insbesondere wenn gleichzeitig auch Symptome des Reizdarmes vorliegen, sollte als Pathomechanismus eine Somatisierungsstörung in Betracht gezogen werden.

Die Rolle von *Helicobacter pylori* ist wenig gesichert, bisherige Untersuchungen sprechen gegen einen ausgeprägten Zusammenhang.

In Einzelfällen kann endoskopisch im Magen ein galliger Reflux aus dem Duodenum gefunden werden, hier käme ein Prokinetikum in Frage.

Behandlung der abgeklärten funktionellen Dyspepsie

Bei der pharmakologischen Behandlung der abgeklärten funktionellen Dyspepsie fällt ein hoher Placeboeffekt auf, die Wirkung sämtlicher geprüfter Substanzen (PPI, H2-Blocker, Antazida, Prokinetika, Eradikation, Antidepressiva) über den Placeboeffekt hinaus ist marginal. Wir geben diesen Anteil als NNT wieder.

Protonenpumpenhemmer

NNT=10, Subgruppenanalysen zeigen, dass bei Völlegefühl, Übelkeit oder Blähungen PPI nicht besser als Placebo wirken, es profitieren nur Patienten mit epigastrischen Schmerzen

und Refluxbeschwerden, bei endoskopisch normaler Magen und Ösophagusschleimhaut klassifiziert man diesen Befund als Non-Erosiv-Reflux-Disease (NERD).

H2-Blocker

NNT=7, bei 2.183 Patienten fand sich bei 54% eine Besserung in der Verum-Gruppe, versus 40% in der Placebo-Gruppe

Prokinetika

NNT=6, allerdings sind diese Resultate wegen der methodisch schlechten Studien sehr zweifelhaft, die Leitlinien stufen daher Prokinetika wegen oben genannter Risiken trotz der scheinbar niedrigsten NNT als Reservemittel bei Versagen aller anderen Präparate ein.

HP-Eradikation

NNT=14, bei 3.566 Patienten fand sich bei 36% eine Besserung versus 29% unter Placebo, bei 3 von 4 Studien sind in der Placebogruppe 12 Monate nach Behandlung häufiger Magenulzera aufgetreten, möglicherweise wurden endoskopisch primär nicht alle HP-verursachten Ulzera gefunden.

Antacida und Sucralfat

ähnliche Wirkung wie PPI oder Placebo, es fehlen Daten aus RCT's, kurzfristig harmlos, nicht zur Dauertherapie geeignet, ZNS-Kumulation von Aluminum, Ca-Mangel bei Mg-hältigen Präparaten.

Antidepressiva

Amytryptilin NNT=? In zwei kleinen RCT's fand sich ein signifikanter Vorteil

Venlafaxin NNT=100 in einer größeren Arbeit (n:160) konnte kein Vorteil für den Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor gefunden werden

Psychotherapeutische Verfahren

NNT=? In mehreren kleineren kontrollierten Studien wirken mehrmonatige psychotherapeutische Verfahren auch noch nach einem Jahr, die Cochrane-Gesellschaft hat einen Review erstellt, da 4 verschiedene Therapieverfahren zu Anwendung kamen, fehlen Bestätigungsstudien, daher: Evidenzgrad B

Magentherapeutika Übersicht und Bewertung

Protonenpumpenhemmer (PPI)

Die pharmakologische Wirkung der fünf derzeit verfügbaren PPI, nämlich eine ca. 90%ige Hemmung der Säureproduktion des Magens, ist identisch. Im allgemeinen sind die Substanzen daher nach ökonomischen Gesichtspunkten austauschbar. Eine Ausnahme bildet die Kombination mit Clarithromycin (z.B. HP-Eradikation) hier sollte Omeprazol wegen des Abbaus über CYP2C19 dem kostengünstigeren Lansoprazol vorgezogen werden, das den selben Abbauweg wie Clarithromycin über CYP3A4 benutzt!

Substanz	Handelsnamen	Äquivalenzdosis lt. WHO-Klassifikation
Lansoprazol	div. Generika, Agopton	30mg
Omeprazol	div. Generika, Losec	40mg
Esomeprazol	Nexium	30mg
Pantoprazol	div. Generika, Pantoloc	40mg
Rabeprazol	Pariet	20mg

Omeprazol ist die meist untersuchte Substanz, wir charakterisieren PPI an Hand dieser Substanz, die Standarddosis beträgt 20mg als Einzelgabe/Tag

Wirkung

Omeprazol ist säurelabil, wird daher in magensaftresistenten Kapseln verabreicht und in 3-6 Stunden im Dünndarm resorbiert. Am 1. Behandlungstag sind 35% bioverfügbar. Die maximale Säureblockade von 90% ist bei 1x täglicher oraler Gabe am 4. Behandlungstag erreicht. Wer von Ihnen hat sich nicht schon 10 Minuten nach Einnahme geheilt gefühlt, auch bei mir wirkt nur Placebo forte! ☺

Ein Sonderfall ist Esomeprazol: Bei diesem Präparat handelt es sich keinesfalls um eine Innovation, sondern um isoliertes linksdrehendes Omeprazol (Omeprazol liegt als Razemat seiner links und rechtsdrehenden Isoformen vor, wobei die rechtsdrehende wirkungslos ist). Die zur Zulassung verwendeten Studien weisen methodische Mängel auf (falsche Dosierung des Referenzpräparates, zu kurze Behandlungszeit), eine Überlegenheit gegenüber Omeprazol in adäquater Dosierung konnte nie gezeigt werden, weshalb es keine ausreichende Evidenz für die Verwendung dieses teuren Präparates gibt.



UAW Protonenpumpenhemmer

UAW PPI durch Säurehemmung

Durchfallerkrankungen

Die Magensäure ist kein Irrtum der Natur, den es generell abzuschaffen gilt, die Magensäure stellt einen Infektionsschutz und einen essentiellen Bestandteil der Verdauung dar. Durch Reduktion der Magensäure steigt das Risiko für infektiöse Magen-Darm-Erkrankungen an. Besonders vor und während Urlaubsreisen in warme Länder empfiehlt es sich, keine PPI's

einzunehmen (besserer Schutz vor Durchfallerkrankungen). Aber auch bedrohliche Infektionen wie pseudomembranöse Colitis (C. diff.) oder Salmonellosen werden vermehrt beobachtet.

Nahrungsmittelallergien

Eine Zunahme von Nahrungsmittelallergie durch verringerte Hydrolyse von Proteinen wird diskutiert.

Gastrinspiegelanstieg

Die Säurehemmung führt zu einem Anstieg des Gastrinspiegels, Untersuchungen über die Langzeitauswirkungen beim Menschen gibt es nicht, im Tierversuch (Ratte) traten Belegzellhyperplasien und Carcinoide bei Langzeitanwendung auf.

Perniziöse Anämie

Die Resorption von Vitamin B12 erfordert Magensäure, um B12 aus seinem Trägerproteinen zu lösen sowie unter anderen den sog. „Intrinsic Factor“, der von Belegzellen simultan mit HCl ausgeschüttet wird. Unter PPI wird nicht nur die HCl Produktion sondern auch die Ausschüttung des Intrinsic-Faktors vermindert, weshalb nach mehrjähriger Therapie mit dem Auftreten einer perniziösen Anämie zu rechnen ist.

UAW PPI durch unspezifische Wirkungen

PPI wirken weder spezifisch auf die Belegzellen des Magens, noch hemmen sie ausschließlich die H⁺/K⁺-ATPase sondern auch die Na⁺/K⁺-ATPase, die Transketolase, induzieren Zytochrom P450-Enzyme und beeinflussen den Glutathionspiegel. In vitro finden sich durch Omeprazol hemmbare H⁺/K⁺-ATPasen in Mikroglia, Nieren und Gefäßen. Besondere Risiken werden bei Schockpatienten, metabolischer Azidose, ischämischen Ereignissen und Intensivpatienten vermutet.

Ischämische Ereignisse

Mehrere gut untersuchte Fallberichte deuten auf einen möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Anwendung von PPI: ischämische Opticusneuropathie mit Erblindung, Hörstörungen bis zur Taubheit in Folge einer ischämischen Neuropathie des 8. Hirnnerven, Tinnitus, Verschlechterung des Gedächtnisses, Amnesie, und interstitielle Nephritis.

Pneumonie

Es zeigt sich ein Anstieg ambulant erworbener Pneumonien unter PPI.

Osteoporose

Nach einer 2006 publizierten Studie scheint hoch dosiertes Omeprazol nach einjähriger Anwendung bei >50-Jährigen das Hüftfrakturrisiko um Faktor 2,65 (95%CI 1,8-3,9) zu steigern. Das Risiko ist abhängig von Dauer und Dosis. Als Ursache wird die Hemmung der Kalziumresorption diskutiert.

Hypomagnesiämie

Die neuseeländische Arzneimittelbehörde warnt vor Hypomagnesiämie unter dem Protonenpumpenhemmer Omeprazol. In der Literatur gibt es seit 2006 mehrere Berichte über schweren Magnesiummangel unter Langzeiteinnahme von Protonenpumpenhemmern, oft mit begleitender Hypokalziämie oder auch Hypokaliämie und zum Teil mit schwerwiegenden Symptomen wie Krampfanfall oder Herzrhythmusstörungen. Die Magnesiumspiegel bessern sich auch bei jahrelang bestehender refraktärer Hypomagnesiämie nach Absetzen rasch,

sinken aber bei Reexposition wieder ab. Am häufigsten wird das meistgebrauchte Omeprazol verdächtigt, zu allen anderen Protonenpumpenhemmern liegen jedoch ebenfalls Berichte vor. Ein Klasseneffekt ist wahrscheinlich. Der Wirkmechanismus ist unklar. Diskutiert wird eine Störung des aktiven Transports von Magnesium im Darm. Magnesium wird aus der Nahrung vor allem passiv absorbiert, zu einem Teil aber auch aktiv. Möglicherweise wird die Empfindlichkeit für den unerwünschten Effekt bei Betroffenen durch genetische Faktoren erhöht. Die Häufigkeit ist unklar. Die Pharmakovigilanzdatenbank der europäischen Arzneimittelbehörde EMA überblickte Anfang 2009 65 Berichte zu Omeprazol und 15 zu Esomeprazol. In Fachinformationen wird diese potenziell lebensbedrohliche Störwirkung bislang nicht aufgeführt.

Bei unerklärtem Magnesiummangel ist an Protonenpumpenhemmer als Ursache zu denken, auch an mögliche Selbstmedikation. In Literaturberichten wird zudem angeraten, bei unvermeidlicher Langzeiteinnahme von Protonenpumpenhemmern den Magnesiumspiegel einmal jährlich oder bei Auftreten von Beschwerden zu überprüfen.¹⁰

Vasokonstriktorischer Effekt bei intravenöser Anwendung

Bei intravenöser Anwendung (PPI sind i.v. z.B. bei Ösophagusvarizenblutung indiziert) wird die Säurehemmung sofort erreicht. Die Lösung soll langsam, max. 4ml/Min, injiziert werden. Es gibt Hinweise auf erhöhte Behandlungsrisiken bei parenteraler Anwendung, als mögliche Ursache werden im Vergleich zur oralen Anwendung kurzfristig sehr hohe Plasmakonzentrationen und dadurch ein vasokonstriktorischer Effekt diskutiert.

Indikationen

Aus oben geschilderten Gründen sollte die Indikation nicht leichtfertig gestellt, bei Besserung die Dosis reduziert und die Dauer beschränkt werden. Die parenterale Anwendung sollte nur in Ausnahmefällen, wenn eine orale Therapie nicht möglich ist zur Anwendung kommen.



PPI sind 1. Wahl bei:

1. HP- Eradikationsbehandlung,
2. gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD),
3. peptischem Ulcus

Prophylaktische Gabe von PPI bei NSAR?

Wie häufig sind Ulzera unter NSAR?

10-60% der Patienten klagen unter NSAR über Magenbeschwerden, Schleimhautläsionen finden sich bei Langzeit-Anwendung aber nur bei 10-20%. Das Risiko einer Blutung liegt bei Dauerbehandlung pro Behandlungsjahr bei 1-4%, die Letalität wird mit 0.05-0.4% pro Jahr angegeben (Wolfe MM, Lichtenstein DR (1999): Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antinflammatory drugs. N Eng J Med 340:1888-99)

10 a-t 2010; 41:98

Notwendigkeit von Säureblockern bei NSAR-Behandlung

	keine Ulkusanamnese	Ulkusanamnese	NSAR + Kortison oder Marcumar
<65 a	keine Indikation	Indikation	keine Indikation
>65 a	keine Indikation	Indikation	Indikation unsicher

Quelle: Zeitschrift für Allgemeinmedizin 7-2006 S332-3 : Kochen, M Niebling W: „Protonenpumpenhemmer, Informationen zur rationalen Arzneitherapie in der hausärztlichen Praxis“

Hintergrundinformation zu diesem Artikel: Die „Zeitschrift für Allgemeinmedizin“ ist das anzeigenfreie Fachjournal der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin, DGAM-Mitglieder sind automatisch Abonnenten. Auf Druck der Industrie sah sich der Verlag gezwungen die bereits gedruckte Auflage einzustampfen und kurzfristig einen anderen Artikel einzuschieben. Irrtümlich wurde in der Eile das Inhaltsverzeichnis nicht geändert. Diese Vorgangsweise hat große Empörung unter den Allgemeinmedizinern ausgelöst.

NSAR bei HP-positiven Patienten

eine Eradikationstherapie ist der PPI-Prophylaxe ad hoc gleichwertig, und langfristig überlegen.

H2 Blocker

In diese Stoffklasse stehen mit Raniditin und Famotidin zwei gleichwertige Substanzen zur Verfügung, Cimetidin ist obsolet.

H2 Blocker haben einen rascheren Wirkungseintritt, aber eine deutlich kürzere Wirkung im Vergleich zu PPI., die Standarddosierung für Randitin ist 2x 150mg, für Famotidin 2 x 20mg. Um einen Reboundeffekt zu vermeiden sollten H2-Blocker „ausgeschlichen“ werden.

Indikationen

Ulcusleiden, Refluxbeschwerden, grundsätzlich ist auch die Anwendung bei sog. funktioneller Dyspepsie möglich.

UAW

H2-Blocker besitzen eine Verwandtschaft zu Neuroleptika. Schwere ZNS-Störungen wie Verwirrtheit und extrapyramidale Störung sind aber selten (NNH >10.000), Schwindel und Kopfschmerzen, Durchfälle sind häufig. Durch Hemmung des CYP 3A4 bestehen Interaktionen mit über 100 häufig verwendete Medikamenten, darunter: Gabapentin, Carbamacepin, Theophyllin, Memantin, Donepezil, Galantamin. Nicht für Kinder geeignet.

Antazida

Antazida sind generell keine „harmlosen Salze“ und nur wohlüberlegt zu verschreiben. Indikationen: nur kurzfristig bei sog. funktioneller Dyspepsie

Die Anwendung von Antazida stellt ein unterlegenes therapeutisches Prinzip dar, da die Säureneutralisation sofort durch vermehrte Säureproduktion kompensiert wird.

Neben zahllosen frei verkäuflichen Präparaten besitzen die sog. Schichtgitterantacida Riopan und Talcid durch eine intelligente Galenik Vorzüge: die Monosubstanz Magaltrat enthält Aluminium und Magnesium-Hydroxyd, die Löslichkeit ist pH-Wert-abhängig, sodass sich ein pH-Wert von 3-5 einstellt. Sucralfat (Sucralan®, Ulcogant ®) bildet einen pH-neutralisierenden

Schutzfilm auf der Magenschleimhaut, die Geschmack und Konsistenz des aufgelöseten Pulvers stellen aber extreme Herausforderungen an die Compliance.

UAW Antacida:

Magnesiumhaltige Präparate sind für Herzpatienten ungeeignet, Magnesium ist ein „Kalzium-Räuber“. Im Darm benutzen Ca^+ und Mg^+ den selben Ionenkanal, bei regelmäßiger Mg Einnahme sinkt dadurch die Ca-Resorption und der Serumspiegel, Zunahme von Vorhofflimmern, Beschleunigung des Herzversagens und Osteoporose sind die Folgen. Aluminiumsalze führen zu Aluminiumenzephalopathie und Nierenversagen. Bicarbonathaltige Präparate führen zu vermehrtem Aufstoßen bis hin zum Reflux.



Prokinetika

Es stehen zwei Substanzen zur Auswahl: Metoclopropamid (Paspertin®) und Domperidon (Motilium®). Beide sind Dopaminantagonisten (also im Prinzip Neuroleptika), jedoch ist nur Metoclopropamid ZNS-gängig. Unter Metoclopropamid es entwickeln sich bei bis zu 10% ZNS-Symptome wie Müdigkeit, Unruhe, Schlafstörungen oder Kopfschmerzen, bei 1 von 500 führt häufiger es zu ausgeprägten extrapyramidal-motorischen Symptomen bereits in den ersten Behandlungstagen (Frühdyskinesie), eine typische Folge der Neuroleptika, sie ist durch unwillkürliche periodische Bewegungen gekennzeichnet, im Gesicht zum Beispiel durch Schmatzen, Grimassieren, Vorstrecken der Zunge oder Aufblasen der Wangen. Bei Kindern manifestiert sich meist ein Torticollis; das Risiko für eine häufig irreversible Spätdyskinesie steigt mit der kumulativen Dosis und der Anwendungsdauer, besonders häufig sind Kinder und ältere Menschen, verstärkt Frauen, betroffen.

Domperidon überwindet die Blut-Hirn-Schranke schlechter als Metoclopropamid, kann aber QT-Verlängerung und somit ventrikuläre Rhythmusstörungen bewirken. Kurzfristige Einnahme ist vertretbar, problematisch ist die Langzeitanwendung, insbesondere bei Kombination mit anderen Mitteln mit QT-verlängernder Wirkung s.u.

Insgesamt sollten aus obigen Gründen beide Substanzen nur kurzzeitig und zurückhaltend eingesetzt werden. Eine Dauertherapie mit Metoclopropamid z.B. bei diabetischer Gastroparese wird kontrovers beurteilt. Eigenartigerweise hat der Hersteller Paspertin®-Tropfen mit einem derart üblen Geschmack versehen, dass Patienten oft von einer emetogenen Wirkung berichten. Beide Substanzen sind jedoch auch in Tablettenform verfügbar.

Medikamente mit QT-Zeit Verlängerung

- Antiarrhythmika Sotalol, Amiodaron, Ajmalin, Chinidin, Dofetilid, Ibutilid, Propafenon.
- Antibiotika Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, Roxythromycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Levofloxacin, Pentamidin (i.v)
- Zytostatika Tamoxifen
- Antihistaminika Terfenadin, Astemizol, Diphenhydramin, Hydroxyzine, Mizolastin
- Antidepressiva Fluoxetin, Amitriptylin, Imipramin, Desipramin, Clomipramin, Sertalin
- Immunsuppressive Mittel Tacrolimus
- Neuroleptika Thioridazin, Chlorpromazin, Droperidol, Haloperidol
- Antiparkinsonmittel Amantadin, Budipin
- Diuretika Indapamid
- Malariamittel Chinin, Chloroquin, Mefloquin, Halofantrin
- Antimykotika Fluconazol
- Migränemittel Sumatriptan, Zolmitriptan

Akute Durchfälle

Symptomatik

Am häufigsten virale Gastronenteritis, zu Beginn 6-12 Stunden Erbrechen, zu gleich oder kurz später Durchfälle Dauer ca. 2 Tage. (neben der Schmierinfektion treten häufig auch Tröpfcheninfektionen auf: Noro-Virus)

Bakterielle Durchfälle: Campylobacter jejuni, enteritische Salmonellen, E. Coli, Yersinien, Shigellen, Clostridium difficile.

Hinweis auf bakterielle Erreger: Dauer des Durchfalls >3 Tage, häufig auch Fieber und starke Bauchschmerzen

Diagnostik

Typische virale Symptomatik, kein hohes Fieber, Durchfall <3 Tage, kein Risikopatient ► klinische Untersuchung auf Exsiccose ausreichend. Sonst ► Stuhl-Kultur.

Bei Salmonella, Campylobacter und Clostridien ist ab dem 2. Krankheitstag das CRP erhöht.

Sonderfälle:

1. Lebensmittelberufe, Pflegeberufe ► nicht arbeiten bis negative Stuhlkultur eingelangt
2. Anhaltende schleimige Durchfälle, Gewichtsverlust bei Z.n. antibiotischer Therapie: V.a. sog. pseudomembranöse Colitis Erreger ► Clostridium difficile? (Achtung Stuhlkultur oft falsch negativ, „Klinik geht vor Labor“!)

Therapie

1. orale Rehydratation Rezeptur für die Apotheke: NaCl 3.5g , KCl 1,5g , Glucose 20g, Natriumcitrat 2,9 g Leitungswasser auf 1Liter
2. oder zum selber mischen: ¼ L Orangensaft, ¾ L Wasser, 3 EL Traubenzucker, ½ TL Salz,
3. ballaststoffarme Diät (Reis, Nudeln, Weißbrot, Brennsuppe....)

pseudomembranöse Colitis: Metronidazol 2x500mg 2 Wochen (cave: Alkoholunverträglichkeit bis zu 1 Wo nach Ther.)

Warnhinweis:

Motilitätshemmer (Loperamid z.B. Imodium®) zurückhaltend einsetzen, bei Kindern vereinzelt Ileus!

Grundsätzlich kein Vorteil durch Antibiotika auch bei Salmonellose und Campylobacter jejuni (Ausnahme hämorrhagische Enteritis in Afrika ► Ciprofloxacin)

onlineskriptum ► Durchfall ► Bei akuten Durchfallerkrankungen im Kindesalter sind Antibiotika nicht indiziert

Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC)

EHEC-Presse-Information des Bundesministeriums für Gesundheit, 25. 05. 2011:

Im Jahr 2010 wurden 88 Erkrankungsfälle (davon 57 EHEC) registriert. In elf Fällen trat eine schwerwiegende Komplikation mit Nierenversagen, das „hämolytisch-urämische Syndrom“ (HUS), auf. Es kam zu zwei Todesfällen. Im Jahr 2011 wurden bisher (Stand 25. Mai 2011) 19 Erkrankungsfälle (davon fünf EHEC) registriert. Bislang traten ein HUS-Fall sowie ein Todesfall auf. Es sind weder ein Anstieg von Erkrankungen noch ein verstärktes Auftreten von schweren Komplikationen bemerkbar.

Epidemiologie

Der Erreger und die von ihm verursachten Infektionserkrankungen treten weltweit auf. Das Hauptreservoir des Erregers bilden Wiederkäuer, vor allem Rinder, aber auch Schafe und Ziegen. Der Erreger kann mit der Nahrung, insbesondere mit rohem Fleisch oder Rohmilch, aufgenommen werden; ebenso über fäkalienvverseuchtes Trink- und Badewasser sowie Gemüse. Außerdem ist eine direkte Ansteckung möglich.

Bisher wurde eine Vielzahl von Vehikeln für menschliche Infektionen nachgewiesen: z. B. Rinderhackfleisch, Salami, Mettwurst, Rohmilch, nicht pasteurisierter Apfelsaft, Salat, Sprossen, Bade- und Trinkwasser. Für die aktuelle Häufung von EHEC-Erkrankungen in der BRD werden dzt. Gurken aus Spanien als Ursache angegeben.

Eine Übertragung durch direkte Tier-Mensch-Kontakte (z. B. in Streichelzoos oder bei Besuchen landwirtschaftlicher Betriebe) ist möglich. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde in Familien, Kindertagesstätten, Altenheimen und Krankenhäusern nachgewiesen. Bereits etwa 100 Bakterien können für eine Ansteckung genügen.

Der Anstieg der Diagnosen von EHEC-Infektionen in den letzten Jahren spiegelt zum Teil nur die gestiegenen labordiagnostischen Bemühungen wider.

Im Jahr 2009 wurden am Österreichischen Referenzzentrum für enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC) insgesamt 528 Proben untersucht. Dabei wurden 86 humane Isolate (aus 84 - aus zwei Proben je zwei Isolate = 86 Isolate) humanen Proben) verifiziert, darunter 29 humane STEC (shigatoxinbildende E. coli ohne eae-Gen) und 57 humane EHEC. Sieben EHEC-Erkrankungen wurden zusätzlich nur serologisch identifiziert. Das Verhältnis von humanen EHEC O157 (23 Isolate und 7 serologisch nachgewiesene Fälle) zu EHEC non-O157 Isolaten war ähnlich wie im Vorjahr. Unter den 91 am Referenzzentrum diagnostizierten humanen EHEC- und STEC-Fällen (84 kulturell + 7 serologisch) im Jahr 2009 trat in 13 Fällen ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) als postinfektiöse Komplikation auf (9 durch O157). Für das Kindesalter errechnet sich in Österreich im Jahr 2009 (10 Kinder) eine Inzidenz von 0,76 HUS-Fällen durch EHEC/STEC per 100.000 Kinder im Alter von 0-14 Jahren.

Die Zahl der EHEC-/STEC-Fälle in den verschiedenen Bundesländern variierte beträchtlich, Tirol lag mit 33 verifizierten EHEC-/STEC-Fällen weit vorne. Der Grund dafür dürfte in einem seit 2004 eingeführten EHEC-Screeningprogramm liegen. (Quelle: Österreichisches Referenzzentrum für EHEC – Jahresbericht für das Jahr 2009)

Für das Nord/Süd-Gefälle der Häufigkeit von HUS in Europa gibt es bislang keine Erklärung.

Krankheitsverlauf

Eine Infektion kann frei von Symptomen verlaufen. Andernfalls tritt nach einer Inkubationszeit

von typischerweise ein bis drei Tagen, vereinzelt aber auch bis zu acht Tagen, eine Gastroenteritis auf, die sich zu einer enterohämorrhagischen Colitis entwickeln kann. Die Ausscheidung der Bakterien erfolgt typischerweise in einem Zeitraum von 5 bis 20 Tagen, kann sich insbesondere bei Kindern jedoch auch über mehrere Monate erstrecken. In dieser Zeit ist eine Ansteckung weiterer Personen möglich.

Die meisten Darmerkrankungen durch EHEC unterscheiden sich in ihrem Verlauf nicht von anderen bakteriellen oder viralen Ursachen. EHEC erwiesen sich nach Salmonella enteritidis und Campylobacter jejuni als dritthäufigste bakterielle Enteritiserreger. Nur bei etwa der Hälfte der Fälle traten neben dem Durchfall auch Fieber und Erbrechen auf. Der zunächst wässrige Durchfall geht bei 15–20 % der Erkrankten in eine profuse hämorrhagische Diarrhoe über. Blutige Durchfälle sind ein Hinweis für eine besonders schwere Infektion, die einen Risikofaktor für das Auftreten eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) darstellt. So haben 70 % der HUS-Patienten vorher blutige Durchfälle.

CAVE

Entwickeln sich

- blutige Diarrhoen,
 - Ödeme als Zeichen einer Niereninsuffizienz und/oder
 - Hämatome ohne vorausgegangenes Trauma als Symptom einer Thrombopenie
- ist eine sofortige Klinikeinweisung indiziert

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das klassische HUS ist die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens im Kindesalter und durch einen biphasischen Verlauf gekennzeichnet. Auf eine enterale Symptomatik folgen nach kurzem Intervall die charakteristischen hämatologischen und nephrologischen Veränderungen: Hämolyse mit akutem Hämoglobinabfall, massiver Laktatdehydrogenase-Erhöhung und Thrombozytenabfall im peripheren Blut als Folge der Bildung intravaskulärer Mikrothromben. Die glomeruläre Nierenschädigung führt oft zur Einschränkung der Nierenfunktion ohne Anurie sowie zu Elektrolytentgleisungen und Überwässerung. Häufige extrarenale Komplikationen sind zerebrale Krampfanfälle, Koma und Hirnödem. Auch eine Invagination mit mechanischem Ileus, akutes Lungenversagen, eine Pankreatitis mit Bildung eines Insulin-abhängigen Diabetes mellitus oder eine Schädigung des Myokards werden beschrieben. Diese Komplikationen können in bis zu 10 % der Fälle zum Tod im akuten Stadium führen. Auch nach Überstehen der akuten Symptomatik, oft unter Intensivtherapie mit Hämodialyse, können schwere bleibende Schäden auftreten, wie eine arterielle Hypertonie oder eine chronische Niereninsuffizienz, die eine ambulante Hämodialyse bzw. eine Nierentransplantation notwendig machen kann: Ein 3-jähriges Tiroler Mädchen mit HUS nach E. coli O26:H- Infektion im Juli 1998 erhielt nach 5-monatigem stationären Krankenhausaufenthalt die erste EHEC-assoziierte Nierentransplantation Österreichs (wahrscheinliche Infektionsquelle: Konsum unpasteurisierter Kuhmilch).

Die Mortalitätsrate des HUS wird mit 3–5 % angegeben.

Diagnostik

Eine EHEC-Infektion sollte insbesondere bei jeder akuten Gastroenteritis im Kindesalter differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Dies gilt, unabhängig vom Alter, auch für Ausbrüche von Gastroenteritis (zwei oder mehr Erkrankungen, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird). In folgenden Situationen besteht stets die Indikation zur mikrobiologischen Untersuchung einer Stuhlprobe auf EHEC bei Diarrhoe und dem Vorliegen einer der folgenden Bedingungen:

- Patient ist direkt mit Herstellen, Behandeln oder In-Verkehr-Bringen von Lebensmitteln

befasst oder arbeitet in Küchen von Gaststätten oder sonstigen Einrichtungen zur Gemeinschaftsverpflegung

- Sichtbares Blut im Stuhl
- Wegen Diarrhoe hospitalisierte Kinder bis zum 6. Lebensjahr
- Endoskopisch nachgewiesene hämorrhagische Colitis
- Pädiatrische Patienten mit akutem Nierenversagen
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Kontaktpersonen von Patienten mit HUS

Labordiagnostik von EHEC-Infektionen

Grundsätzlich wird der kulturelle Nachweis von EHEC erschwert durch die biochemische Ähnlichkeit dieser Erreger mit den Kommensalen der Darmflora und durch die relativ geringe Anzahl im Vergleich zur physiologischen Flora, die auch bei EHEC-Patienten kaum unterdrückt ist. Daher sollte die diagnostische Strategie auf den Nachweis der Shiga-Toxine und/oder der Toxingene ausgerichtet sein. Der Toxingennachweis soll mittels PCR aus Stuhlanreicherung erfolgen; der Toxinnachweis soll mittels ELISA (EIA) aus der E.-coli-Kultur erfolgen (der Nachweis von Stix mittels ELISA direkt aus dem Stuhl ist zu unspezifisch). Die weitergehende Charakterisierung der Erreger, insbesondere für epidemiologische Fragestellungen, sollte in einem spezialisierten Referenz-Labor erfolgen. Bei HUS sollte zusätzlich eine Untersuchung des Serums auf LPS-Antikörper gegen E. coli O157 u. a. erfolgen.

Therapie

Generell sind Antibiotika in der Therapie von EHEC-Erkrankungen oder EHEC-assoziiertem HUS nach dem jetzigen wissenschaftlichen Stand nicht indiziert.

Die bakterielle Ursache der EHEC-Enterocolitis als zugrundeliegender Faktor eines EHEC-assoziierten HUS legt den frühzeitigen Einsatz von Antibiotika nahe. Jedoch zeigten Untersuchungen an hospitalisierten Patienten eher einen ungünstigen Effekt, wenn Antibiotika in der frühen Phase einer E. coli O157-assoziierten Enterocolitis eingesetzt wurden (erhöhte Inzidenz und Letalität von HUS).

Wurden Kinder innerhalb der ersten drei Tage nach Beginn der E. coli O157:H7 positiven Durchfallerkrankung mit Antibiotika behandelt, stieg das Risiko eines HUS um das 32,3-Fache (95 % CI 1.4 bis 737) und um das 17,3-Fache (95 % CI 2.2 bis 137) bei Behandlungsbeginn innerhalb der ersten Erkrankungswoche.

Wahrscheinlich provozieren Antibiotika die Freisetzung von Cytotoxinen aus E. coli O157:H7 im Darm infizierter Patienten, darunter das das HUS-auslösende Shiga-Toxin.

Bei akuten Durchfallerkrankungen im Kindesalter sind Antibiotika nicht indiziert, da das erhöhte Risiko eines HUS bei Infektion mit E. coli O157:H7 in keinem sinnvollen Verhältnis zu den marginalen Vorteilen einer Antibiotikabehandlung bei sonstigen Infektionen steht.

Mangels einer verfügbaren etablierten Kausaltherapie stehen heute die rasche Diagnosestellung sowie der frühzeitige Einsatz unspezifischer supportiver Maßnahmen im Mittelpunkt der medizinischen Versorgung eines HUS. Wichtig ist die frühzeitige Erkennung eines beginnenden HUS. In der ersten Woche nach Beginn einer dokumentierten EHEC-Infektion ist auf Zeichen wie Blässe und Oligurie zu achten. Bei Kindern unter 5 Jahren und älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko, ein HUS zu entwickeln, weswegen Blutbild- und Harnanalysen zu empfehlen sind.

Geeignete Laboruntersuchungen: BB, Thrombo, Bili, LDH, Kreat, RN, K, Na, Harnstatus

Die Supportivmaßnahmen eines HUS (Therapie von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, Ernährung etc.) hängen ab vom Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung und vom Schweregrad der assoziierten Organmanifestationen.

Bei Vorliegen eines HUS werden in der Regel forcierte Diurese und bei globaler Niereninsuffizienz Hämo- oder Peritonealdialyse angewendet.

Prognose

Die Prognose des EHEC-assoziierten HUS ist günstiger als die der atypischen HUS-Formen. Die Spontanheilungsrate beträgt > 50 %. In nur weniger als 5 % der Fälle kommt es zur Ausbildung eines chronischen, dialysepflichtigen Nierenversagens. Ziel der zur Verfügung stehenden symptomatischen Maßnahmen ist daher, die Phase bis zur Spontanheilung zu überbrücken sowie Komplikationen zu vermeiden oder zu vermindern.

Prävention

Eine Sanierung der Viehbestände wird von der WHO einstweilen als nicht realisierbar angesehen. Daher müssen derzeit Präventivmaßnahmen ausreichen, um diesen schweren Infektionen vorzubeugen. Die Sanitätsbehörden richten ihr Hauptaugenmerk auf die Verringerung der fäkalen Kontamination von Rinderfleisch.

Für den Verbraucher (insbesondere für Kinder im Vorschulalter!) gelten unverändert die Jahrzehnte alten Hygieneregeln, wie rohe Milch vor Verzehr abkochen, Fleisch vor dem Verzehr gut durchbraten, wegen der Gefahr von Schmierinfektionen Händewaschen nach Toilettenbesuch und vor dem Essen sowie Kontakte von Kindern mit Durchfall zu gesunden Kindern vermeiden.

Probiotika

🤪 **Je besser die Studien, desto schlechter die Wirkung. Allenfalls verkürzen Probiotika milde harmlose Durchfälle um 1 Tag. Gesicherte schwere Nebenwirkungen und das verheerende Resultat der Pankreatitis-Studie mahnen zu Vorsicht. Eltern sollte von probiotischer Säuglingsnahrung abgeraten werden.**

Probiotika sind vermehrungsfähige Mikroorganismen, welche die Darmflora beeinflussen. Sie werden Lebensmitteln beigelegt und ein gesundheitlicher Nutzen behauptet, z.B. "Actimel aktiviert Abwehrkräfte", in der Laienwerbung wird die Besserung von Blähungen versprochen, auch ein "Wohlfühlbauch" soll davon wachsen.

Probiotika werden auch als Arzneimittel angeboten z.B. Omniflora®, Antibiohilus® u.a., als Indikationen werden Durchfälle unterschiedlicher Genese, insbesondere nach Antibiotikagabe genannt.

Probiotika bei Antibiotikagabe

Zwar gibt es zahlreiche Studien die Effekte zeigen, deren Qualität aber allesamt nicht den Mindeststandards genügen. Fehlende Randomisierung, kein vordefinierter klinischer Endpunkt, keine Intention-to-treat-Auswertung bei Abbruchraten von bis zu 40%. Der Cochrane-Review von Johnston 2007 errechnet für die ausgewerteten pädiatrischen Studien die einen "Per-Protokol"-Effekt von RR 0,49; 95% CI 0,32-0,74 fanden, in der nachträglich durchgeführten Intention-to-treat-Analyse eine RR 0,90; 95% CI 0,5-1,63. Unter Einbeziehung der Studienabbrecher ergibt sich somit kein signifikanter Nutzen mehr. Überdies scheint eine Publikations-Bias durch nicht veröffentlichte Negativstudien zu bestehen. Auch für die Verhütung von Clostridium-difficile-induzierten Durchfällen findet sich kein Nutzen.

Probiotika bei akuter Diarrhoe

Etablierter Therapiestandard ist die Gabe selbst oder fertig hergestellter oraler Rehydrationslösungen, die vor Exsiccose schützt, die Krankheit aber nicht beeinflusst.

Für Probiotika wird eine Verkürzung der Durchfallsdauer um durchschnittlich 1 Tag errechnet, allerdings ist auch hier die Studienqualität schlecht. Für schwere Durchfälle lässt sich kein Nutzen finden. **Bei Schwerkranken sind in mehreren gut dokumentierten Fällen Septikämien mit probiotischen Keimen (Identifikation mit PCR) beschrieben.** (at 10-2007)

Probiotika bei akuter Pankreatitis

Auf Grund von Laborversuchen und positiver Resultate in einer Studie an Ratten wurden Patienten mit akuter Pankreatitis mit erwartetem schweren Verlauf (Mortalität ca. 15%) in der Sondennahrung ein Mix aus 6 verschiedenen Probiotika zugeführt. Von 152 Patienten der Probiotika-Gruppe verstarben 25, bei den 144 Erkrankten der Kontrollgruppe waren es nur 9 Todesfälle. RR 2,53; 95% CI 1,22-5,25. 9 Patienten der Probiotika-Gruppe erlitten einen Darminfarkt, keiner in der Kontrollgruppe (p=0,004) Die Ursache für die signifikante Übersterblichkeit in der Interventionsgruppe ist ungeklärt. (Goozen, H et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a RCT; Lancet Vol.371; 9613, 651-9)

Probiotika gegen Vaginal-Soor

23% der 235 untersuchten Frauen entwickeln durchschnittlich am 5. Tag nach Antibiotikabeginn einen Vaginal-Soor. Orale wie auch vaginale Anwendung von Milchsäurebakterien bleibt ohne Nutzen, die Resultate sind in der Probiotikagruppe numerisch sogar schlechter. Orale Anwendung RR 1,06; 95% CI 0,58-1,94, vaginale Anwendung RR

1,38; 95% CI 0,75-2,54

Dem fehlenden Nutzen stehen Risiken wie Sepsis oder Endokarditis bei Immungeschwächten gegenüber (at 11-2004)

Lactobacillus GG bei atopischer Dermatitis

Das Arzneitelegramm findet 5/2004 insgesamt 5 Studien mit widersprüchlichen Resultaten. Wegen geringer Größe, kurzer Dauer und schwerer methodischer Mängel bleiben die Untersuchungen ohne Aussagekraft.

Probiotika in Säuglingsnahrung

Die Ernährungskommission der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin, erachtet den Nutzen als nicht gesichert. Für frühgeborene, herzkranken und immunsupprimierte Kinder rät die Kommission explizit ab.

Anwendung beim Gesunden

Es ist strittig, ob probiotische Bakterien sich dauerhaft im Darm ansiedeln, oder täglich neu zugeführt werden müssen. Udo Pollmer zitiert in seinem "Lexikon der populären Ernährungsirrtümer"* eine Graphik vom LC1-Hersteller Nestlé. Diese zeigt einen Anstieg der Keimzahl unter Einnahme des LC1-Joghurts, nach Absetzen ist die Gesamt-Keimzahl im Darm allerdings niedriger wie vor der Einnahme. Offenbar kommt es bei regelmäßiger Zufuhr wirksamer Mengen zu einer zeitweisen Verdrängung der körpereigenen Flora, die probiotischen Keime verschwinden aber mit der Zeit.

* lesenswert, als Taschenbuch erhältlich!

Reizdarmsyndrom

Knapp ein Viertel der Bevölkerung leidet an chronischen Beschwerden wie Bauchschmerzen, Stuhlunregelmäßigkeit und Blähungen. Diese Symptomen können, ähnlich wie bei der funktionellen Dyspepsie, durch organische und psychosomatische Störungen verursacht werden, letztere wird als Reizdarmsyndrom bezeichnet..

Definition Reizdarmsyndrom

(auf Neudeutsch: "irritable bowel syndrome") nach Rom II:

- 1. Insgesamt 12 Wochen im letzten Jahr abdominale Schmerzen und Unwohlsein mit Linderung durch Stuhlgang**
- 2. Beginn der Schmerzen verbunden mit einer Veränderung der Stuhlhäufigkeit**
- 3. Beginn der Schmerzen verbunden mit einer Veränderung der Stuhlkonsistenz**

 Viele Kliniker halten auch die Beobachtung, dass der Patient nachts beschwerdefrei ist und nicht wegen Durchfällen oder Bauchschmerzen aufwacht, für das Reizdarmsyndrom typisch.

Der klinische Alltag sieht oft anders aus

Beginn und zeitliche Zusammenhänge sind oft nicht mehr klar erhebbar, leider sind Reizdarmpatienten häufig Wanderpatienten, sind in ihrer Not schon durch viele Hände gegangen und bringen zahllose Befunde mit.

Nicht selten wurde ihnen z.B. mit dem sog. Yorktest eine Unzahl von "Nahrungsmittelallergien" fälschlich diagnostiziert. Der Yorktest wird von Heilpraktikern und Alternativmediziner angepriesen, er kostet mehrere hundert Euro. Der Patient bekommt eine mehrseitige Liste was er wegen festgestellter Antikörpern der Klasse IgG gegen alle möglichen Nahrungsmittel meiden soll . IgG-Antikörper haben absolut nichts mit Allergie zu tun und sind physiologisch. Ähnlich unhaltbar sind mit Bioresonanz und Kinesologie festgestellte Allergien. Das Tragische an dieser Entwicklung ist, dass Patienten mit einer psychosomatischen Erkrankung durch solche Behandlungen noch mehr auf Organerkrankungen fixiert werden, das nennt man die „psychosomatische Patientenkarriere“, dabei aber das Grundproblem nicht lösen sondern chronifizieren. Viele dieser chronisch Kranken sind mit der Zeit von "den Ärzten" enttäuscht.

Zwar machen die organischen Ursachen gegenüber dem Reizdarm wohl den geringeren Anteil aus, doch beginnen wir analog zum Vorgehen in der täglichen Praxis mit dem Ausschluss organischer Befunde.

Differenzialdiagnosen zum Reizdarm

Fruktosemalabsorption

Etwa 30% der Gesunden bekommen auf Nahrung mit höherem Fruchtzuckeranteil spontan Aufstoßen, Bauchgrimmen, Blähungen und Durchfälle. Diagnostisch ist am einfachsten, der Patient meidet fruktosehaltige Nahrung durch 3 Tage und trinkt dann ½ Liter Apfelsaft und berichtet. Die meisten geben an, z.B. Obst oder Fruchtsäfte nicht zu mögen, oder nur in begrenzter Menge zu vertragen. (typisches Beispiel: „*einen kleinen gespritzten Apfelsaft kann ich trinken, von mehr bekomme ich Blähungen und Durchfall*“) Seelisch Gesunden ist das vielfach völlig egal, entwickelt sich aber eine somatoforme Erkrankung, so wird die an sich harmlose Intoleranz zu einem Problem.

Laktoseintoleranz

Etwa 15% der erwachsenen Mitteleuropäer haben eine Laktoseintoleranz im Laufe des Lebens entwickelt, z.B. Araber verlieren zu praktisch 100% als Erwachsene die Laktaseproduktion. Joghurt und Käse werden vertragen, wenn der Patient hier widersprüchliches berichtet, sind Zweifel berechtigt, dann ist eher an Reizdarm zu denken. Testung wie Fruktose. In unklaren Fällen gibt es für beide Zuckerarten einen Atemtest, an einer gastroenterologischen Fachambulanz durchzuführen.

Darmreizung durch Phytin

Die meisten Menschen halten Vollkorn-Ernährung für gesund, aber viele von ihnen vertragen die Abwehrstoffe aus der Schale des Korns, das "Phytin" nicht. Fragen Sie nach den Ernährungsgewohnheiten und raten sie „Vollkornessern“ probeweise für 2 Wochen wieder auf Semmel, Brezel, Kipferl & Co. umzustellen. Die meisten „Ernährungsapostel“ des Pastors Graham* werden sie für verrückt halten, von denen, die es doch versuchen, werden Ihnen 9 von 10 danken.

**Sylvester Graham war ein amerikanischer Prediger und früher Verfechter einer vegetarischen Reformdiät in den USA. Er stand der so genannten Natural Hygiene-Bewegung nahe, die Methoden der Schulmedizin generell ablehnte.*

Grahambrot (in Österreich zumeist in der Form des Grahamweckerls) ist ein nach Pastor Graham (1794–1851) benanntes Brot aus fein geschrotetem, ungesiebttem Vollkornweizen, das ohne Treibmittel wie Hefe oder Sauerteig nach einer „Spontangärung“ in einer Kastenform gebacken wird. Er entwickelte es 1829 als Alternative zum damals üblichen Weißbrot. Dunkles Brot galt damals als rückständig und ländlich. Brot aus Weißmehl war ein Statussymbol der Mittelklasse und wurde meist nicht selbst gebacken, sondern in der Bäckerei gekauft. Die helle Farbe wurde jedoch häufig nicht durch einen niedrigen Ausmahlungsgrad erzielt, sondern durch das Bleichen dunkleren Mehls mit Alaun und Chlor, was die Herstellungskosten verringerte. Graham war überzeugt, dass ein festes Brot aus geschrotetem Mehl nahrhafter und gesünder sei. Er vertrat die Ansicht, Zusätze zerstörten die Vollwertigkeit des Brotes. Wie man heute weiß, sind die damals verwendeten Bleichmittel giftig, nicht jedoch die Triebmittel. Die gesundheitsfördernde Wirkung von Grahambrot beruhte also vor allem auf dem Weglassen dieser Chemikalien und nur zum geringen Teil auf der Verwendung von Vollkornmehl. (Quelle: Wikipedia)

Medikamentöse Durchfälle

Es ist nicht zu glauben, wie viele Patienten aber auch Krankenschwestern mit Abführmitteln experimentieren. Ausgangspunkt ist oft eine Obstipation als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), und dann wird alles mögliche ausprobiert, am Ende hat der Patient zwei Abführmittel und eines gegen Durchfall! Unklare Bauchbeschwerden sollten zum Anlass genommen werden, die Medikation zu überprüfen, und Vermeidbares abzusetzen. PPI und H2-Blocker machen häufig Durchfälle können aber auch Darmträgheit verursachen, NSAR können ebenfalls chronische Durchfälle auslösen. Wenn unumgänglich, sollte ein niedrig dosiertes salinisches Abführmittel wie Natriumpicosulfat (Agaffin®) 1x abends in der niedrigsten ausreichenden Dosis gegeben und dabei auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Entzündliche Darmerkrankung

Primär ist ein Stuhltest auf pathogene Keime zum Ausschluss von Salmonellose u.ä. sinnvoll. Eine Antibiotika- oder Säureblockerinduzierte pseudomembranöse Colitis kann unerkannt zumindest über Monate wechselnde Durchfälle mit Gewichtsverlust verursachen. Bei

entsprechender Anamnese sollte ein Stuhltest auf Clostridium difficile durchgeführt werden. Cave! Falsch negative Befunde sind nicht selten, bei klinischem Verdacht und pos. CRP Test wiederholen oder empirisch mit Metronidazol behandeln.

Rezidivierende Divertikulitis

sollte insbesondere bei Patienten 50+ in Betracht gezogen werden, umschriebener Druckschmerz meist im Sigmabereich, pos. Entzündungsparameter und ggf. im Zuge einer Vorsorge-Koloskopie festgestellte Divertikel sollten beachtet werden.

Colitis ulcerosa und M.Crohn

zeigen Gewichtsverlust, Anämie, Eisenmangel und erhöhte Entzündungsparameter (Achtung CRP ist bei Colitis ulcerosa nur gering erhöht!)

Betreuung von Patienten mit Reizdarmsyndrom

Gehen wir jetzt von der Annahme eines Reizdarm-Syndroms als Somatisierungsstörung aus: Praktisch wird es schwierig sein, in der täglichen Kassenpraxis obigen Fragen-Katalog in einer Sprechstunde, die de facto höchstens 10 Minuten dauern kann, abzuarbeiten.

Deshalb würden wir primär Stuhl und Blutuntersuchung, parallel dazu bei entsprechender Anamnese einen Selbst- Expositionsversuch mit Fruktose / Laktose im Zuge der Erstkonsultation empfehlen.

Beim 2. Termin kann meist schon einiges ausgeschlossen werden. Ergänzend nun ev. der Phytin-Auslassversuch und gegebenenfalls die Entrümpelung der Medikation.

Diese Maßnahmen sollten das Vertrauen des Patienten in die Kompetenz des aufgesuchten Arztes soweit gefestigt haben, dass beim 3. Treffen auch die psychosomatische Seite angesprochen werden kann, umgekehrt brauchen wir ja auch den Ausschluss der organischen Krankheiten. Ideal böte sich eine Vorsorgeuntersuchung, die uns ja tatsächlich eine Stunde Zeit mit dem Patienten ermöglicht den idealen Einstieg in diese Thematik.

 **Wichtig ist, organische Ursachen auszuschließen (siehe Differentialdiagnosen) beim Patienten Angst abzubauen, belastende Konflikte zu erfragen, zu betonen, dass er sich die Beschwerden nicht einbildet, sondern diese durch die seelischen Konflikte ausgelöst werden. Der Patient soll vor einer psychosomatischen Patientenkarriere durch unnötige weitere Untersuchungen bewahrt werden. Die symptomatische medikamentöse Therapie soll zurückhaltend eingesetzt werden. Spasmolytika wie Colofac® oder milde salinische Laxantien wie Agaffin® können zweckmäßig sein.**

Häufige Erkrankungen des Bewegungsapparates

🧐Carpaltunnel-Syndrom (CTS)

Das CTS ist eine häufige Erkrankung, nahezu der "Prototyp" der Kompressionssyndrome peripherer Nerven.

Ätiologie

Der N. medianus wird im Carpalunnel durch das Retinaculum flexorum in schweren Fällen sanduhrförmig eingeengt. Ursache kann Schwellung der Beugesehnen, Arthrose im Handgelenk aber auch eine rheumatoide Arthritis sein.

Anamnese

Typisch berichten Patienten über Auslöser wie Ski-Stöcke, Radfahren u.ä. Das Syndrom äußert sich typischerweise in Form häufig nächtlicher bzw. in Ruhe auftretender, teilweise schmerzhafter Missempfindungen im Versorgungsgebiet des N. medianus, die auch zum Erwachen aus dem Schlaf führen können. In fortgeschrittenen Stadien kann es auch zu Gefühlsstörungen bzw. Lähmungen besonders im Thenar ("Maus") kommen.

Klinische Untersuchung

Meist besteht ein Druckschmerz über dem Retinaculum, bei maximaler passiver Beugung im Handgelenk tritt nach einigen Sekunden Taubheitsgefühl im Versorgungsgebiet des N. medianus auf. In fortgeschrittenen Stadien sieht man eine Atrophie des Daumenballens.

Diagnostik

Zu Bestätigung, insbesondere bei geplanter OP, wird beim Neurologen die Nerven-Leitgeschwindigkeit (NLG) gemessen. Ergänzend ev. Röntgen der Hand mit der Fragestellung Handgelenksarthrose, Zeichen für PCP

Therapie

Die Behandlung kann in Fällen, in denen es noch nicht zu Ausfällen des Nerven gekommen ist, zunächst durch eine nächtliche Ruhigstellung des Handgelenkes mittels einer Schiene, topischen oder oralen NSAR und bei Therapieresistenz einer lokalen Injektion eines Cortisonpräparates erfolgen. In etwa 60 Prozent kehren die Beschwerden allerdings zurück. Alternativ oder bei Versagen der oben genannten Behandlungen kann das CTS auch operiert werden, entweder in konventioneller Manier oder auch mikrochirurgisch.

modifiziert nach: www.neurologe-luetgendortmund.de

🧐Rizarthrose (Arthrose des Daumensattelgelenkes)

Die Diagnose einer Rizarthrose lässt sich durch die klinische Untersuchung und eine gezielte Röntgenaufnahme meist problemlos stellen. Das Behandlungskonzept umfasst die konservativen Maßnahmen wie individuell angepasste Schienen und lokale NSAR. Auch bei optimaler Galenik werden nur 6% des Wirkstoffs (z.Z. Diclofenac Voltaren Emulgel) resorbiert.

Durch einen sog. Okklusivverband lässt sich die Resorption auf das dreifache steigern: am Abend etwas dicker Salbe auftragen und mit einer Luft und wasserdichten Folie abdecken und bandagieren. Falls keine Besserung, ist ev. die lokale Infiltration mit Lokalanästhetikum und Kortison Kristallsuspension (z.B. Novanaest purum 2% + Volon A 10) möglich.

Können die Beschwerden auf diese Weise nicht genügend gelindert werden, soll eine operative Behandlung empfohlen werden. Bei der Epping-Plastik wird das Trapezium entfernt und der Daumen mittels eines aufgerollten Sehnenstreifens stabilisiert. Sein Vorteil liegt darin, dass kein körperfremdes Material verwendet wird.

Epicondylitis lateralis (Tennisellbogen)



1-3% aller Erwachsenen leiden jährlich am Tennisellbogen, die durchschnittliche Beschwerdedauer wird mit 6-24 Monaten angegeben. Eine Niederländische Leitlinie empfiehlt Schonung, Zuwarten und Schmerzmittel bei Bedarf.

Analgetika und Abwarten versus Physiotherapie oder Steroidinfiltrationen

In 85 niederländischen Allgemeinpraxen wurde an 185 Patienten randomisiert verglichen: (Corticosteroid injections, physiotherapy, or wait and-see policy for lateral epicondylitis: a RCT. Smidt N. Et al.: The Lancet 2001 359:657-62)

Abwarten, ergonomische Beratung und Schmerzmittel bei Bedarf (n=59),

Physiotherapie mit Ultraschall, tiefer Friktionsmassage und Übungsprogramm (n=64)

1-3xige Steroidinfiltration (n=62)

Nach der 6-wöchigen Intervention beanspruchten 76% der Patienten, die nur ergonomische Beratung und Analgetika erhalten hatten keine weitere Behandlung, während 66% der Physiotherapie-Patienten weitere Physiotherapie beanspruchten, 37% der Steroid-Patienten entschieden sich zum Zuwarten, 34% ließen sich wieder Steroide spritzen und 21% begannen mit Physiotherapie.

Zu Besserung der Beschwerden schien anfangs die Steroidinfiltration weit überlegen, zeigte aber langfristig die schlechtesten Resultate:

Besserung	Abwarten + Analgetika	Physiotherapie	Steroidinfiltration
3 Wochen	6%	11%	43%
6 Wochen	21%	26%	46%
12 Wochen	33%	43%	37%
26 Wochen	47%	53%	36%
52 Wochen	53%	59%	44%

Quelle: www.evimed.ch Hortenzentrum Journal Club: Rheumatologie, Orthopädie

Botulinustoxin versus Placebo

Bei Patienten, im Schnitt 45a, 82% Frauen, die seit 9 Monaten an schmerzhaftem Tennisellbogen litten, zeigte die einmalige Injektion von 60 IU Dysport Botulinustoxin nach 4 Wochen eine Schmerzreduktion von 65,5 auf 25,3 von 100 Punkten, Placebo im Vergleich 66,2 auf 50,5. Ein Vergleich mit NSAR, Steroidinjektion oder PT wurde nicht durchgeführt. (Wong S. et al.: "Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin" Ann Intern Med. 2005;143:793-7)

Schmerzhafte Bewegungseinschränkung im Schultergelenk



Untersuchungsgang

- Abduktionsschmerz: beim Supraspinatus-Sehnen-Syndrom (SSP) gibt der Untersuchte meist ab 80° Schmerzen an
- Widerstandstest: lassen Sie den Patienten beide Arme waagrecht abduzieren und fordern Sie ihn auf, gegen Ihren sanften Druck Widerstand zu leisten. Gibt der Patient in Pronation (Handfläche zeigt nach unten) Schmerzen an, deutet dies auf eine Läsion des M. supraspinatus hin, bei schmerzhaftem Widerstandstest in Supination geht der Schmerz vom M. infraspinatus aus.
- Prüfung des AC-Gelenkes: der Patient legt die Hand auf die gegenüberliegende Schulter, der Oberarm zeigt waagrecht nach ventral, Sie üben im Ellbogenbereich horizontalen Druck Richtung medial aus.
- Impingement: Neer-Test mit einer Hand die Scapula fixieren, der Arm des Patienten wird so rotiert, dass der Daumen nach unten zeigt und abduziert
-



**Steroidinfiltrationen sind bei schmerzhafter Einschränkung der Schulterbeweglichkeit wirksamer als Physiotherapie, bei der Hälfte der Patienten treten nach Behandlungsbeginn vermehrt Schmerzen auf (A).
Aus klinischer Erfahrung scheint, falls keine Kontraindikation besteht, vor der Steroidanwendung ein Behandlungsversuch mit einem NSAR sinnvoll (C).**

Eine Multicenterstudie in 60 niederländischen Allgemeinpraxen vergleicht in einer Behandlungszeit von 6 Wochen 12x 30 Minuten Physiotherapie mit der maximal 3xigen Injektion von 40mg Triamcinolon bei schmerzhafter Bewegungseinschränkung im Schultergelenk.

Resultat: 77% der Patienten mit Steroidinjektion und 46% der Physiotherapiepatienten fühlten sich geheilt oder stark gebessert.

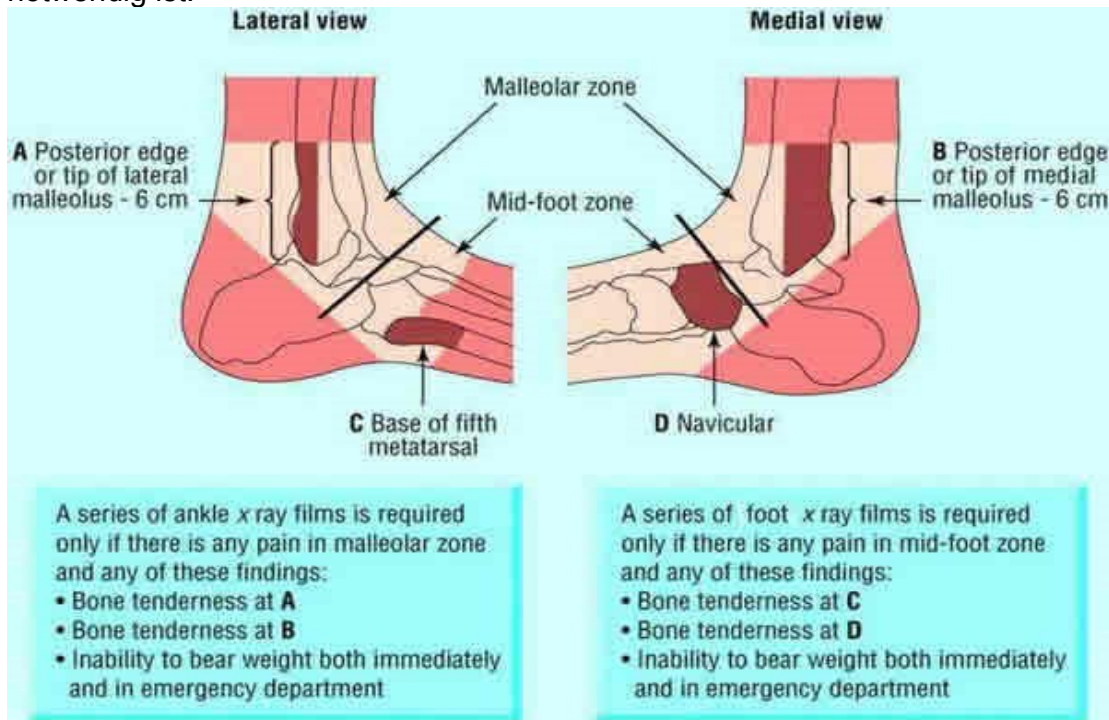
(Van der Windt D. Et al.: "Effectiveness of corticosteroid injections versus physiotherapy for treatment of painful stiff shoulder in primary care: RCT" BMJ 1998;317:1292-6)

Kommentar: Zu Behandlungsbeginn hatten in beiden Gruppen die Hälfte mehr Schmerzen. Zusätzlich zur Physiotherapie waren kalte und warme Umschläge und Elektrotherapie erlaubt. Ein zusätzlicher Arm mit NSAR, wie häufig angewandt, wurde nicht geprüft, kann daher nicht bewertet werden. UAW der Steroidanwendung waren relativ häufig (irreguläre Blutungen, zwei davon postmenopausal!) Die Steroiddosis mit 40 mg Triamcinolonacetat ist sehr hoch gewählt, in Österreich werden üblicherweise 10mg (z.B. VolonA10) angewandt.

Zu prüfen, ob 4x1g Paracetamol mit NSAR vergleichbar wirksam ist, wäre eine reizvolle Aufgabe für die TGAM ☺

Subluxatio supinatoria tali

Fibulotalare Bandläsionen werden häufig dem Hausarzt präsentiert. Die Ottawa ankle rule hilft zu entscheiden, ob eine Röntgenaufnahme wegen Verdacht auf eine knöcherne Verletzung notwendig ist.



Hallux valgus Operation versus Orthese



Orthesen sind wirkungslos

Die Chevron-Osteotomie ist Behandlung der Wahl beim schmerzhaften Hallux valgus. Beschwerdefreie Patienten, ohne funktionelle Einschränkung, die den Eingriff aus kosmetischen Gründen anstreben, sollten auf die Möglichkeit von Schmerzen nach OP hingewiesen werden.

Einschlußkriterien: Hallux valgus 35°, schmerzhaftes Grundgelenk. 12 Monate nach Behandlungsbeginn wurde die Schmerzintensität auf einer 100-Punkteskala in der Osteotomiegruppe mit 23 im Vergleich zur Orthese und Kontrolle mit je 40 ermittelt. (Differenz 15 Punkte gelten als signifikant, eine Verblindung ist technisch nicht möglich daher Evidenzgrad 3) Nach einem Jahr waren 35% der mit Chevron-Osteotomie operierten Patienten schmerzfrei, im Vergleich zu 4,5% mit Orthese und 7,5% in der Kontrollgruppe. 61% der Osteotomiepatienten gaben noch mässige Schmerzen an im Vergleich zu je 86% in den beiden anderen Gruppen. (Torkki,M."Surgery vs orthosis vs watchful waiting for Hallux valgus. A RCT" JAMA 2001;285:2474-80)

Anmerkung: In dieser Arbeit waren nur Patienten mit schmerzhaftem Grundgelenk eingeschlossen, mit welcher Häufigkeit postoperativ Schmerzen bei vorher beschwerdefreien Patienten auftreten kann diese Arbeit nicht beantworten.

Gicht

😊 **Leicht bis mittel erhöhte Harnsäurespiegel (<10mg/%) ohne Gichtanfälle sollen nicht medikamentös behandelt werden, die Allergierisiken von Allopurinol überwiegen hier!!!**
(Anmerkung: Da dies nicht in unsere Köpfe hinein wollte, wurde die Bestimmung der Harnsäure in der „Vorsorgeuntersuchung neu“ 2005 gestrichen.
Im Gichtanfall kein Allopurinol, zuerst antiphlogistische Therapie.
Ernährung bei Gicht: Erhöhter Fleischkonsum steigert das Gichtrisiko RR =1,4
Erhöhter Konsum von Fisch und Meeresfrüchten steigert das Gichtrisiko RR =1,5
Ein Softdrink (Cola o.ä.) oder Fruchtsaft/Tag steigert das Gichtrisiko RR =1,45
Zwei Softdrinks oder Fruchtsäfte steigern das Gichtrisiko RR =1,85
Vermehrte Einnahme von Milchprodukten verringert das Gichtrisiko deutlich RR =0,56
Purinreiches Gemüse hat keinen Einfluß auf die Gichthäufigkeit
Diätgetränke haben keinen Einfluß auf die Gichthäufigkeit
Weder Menge von gesamtem noch von tierischem Protein hat Einfluss auf das Gichtrisiko

(Choi H.K.; "Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men", N Engl J Med, 2004;350, 1093-1103, Choi H.K. et al; "Soft drinks, fructose consumption and the risk of gout in men: prospective cohort study" BMJ. 2008;336(7639):309-12

Diagnosestellung

Hyperurikämie ist für die Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich. Gicht kann auch mit normalen Harnsäurespiegeln einhergehen. Das Risiko eines Gichtanfalles steigt jedoch mit Dauer und Höhe der Hyperurikämie. Bei Harnsäurewerten über 9 mg/dl wird die jährliche Inzidenz einer Gichtarthritis mit etwa 5% angegeben

Colchicin wird vielfach als Therapeutikum mit diagnostischem Charakter geschätzt. Nachteilig ist die eher dürftige Datenlage, nur eine kontrollierte Studie mit 45 Patienten.

NW: 90-100% Durchfälle, vereinzelt lebensbedrohliche aplastische Anämie, das Mitosegift Colchicin wirkt zytostatisch. Colchicin wird über CYP 3A4 metabolisiert, Interaktionen mit zahlreichen häufig verordneten Medikamenten wie Makroliden, Statinen...

Der Wert als Diagnostikum ist strittig, Colchicin wirkt auch bei der Pseudogicht (Chondrokalzinose)

Bewertung: Mittel der Reserve bei Versagen der Standardtherapie

Therapie

- Diclofenac 150-200mg / d oder Naproxen 2-3x500mg
- falls nicht ausreichend zusätzlich 12,5 – 25mg Prednisolon 2-3 d
- falls systemisches Steroid problematisch, ist eine intraartikuläre Injektion mit Lokalanästhetikum möglich
- Leicht bis mittel erhöhte Harnsäurespiegel (<10mg/%) ohne Gichtanfälle sollten nicht medikamentös behandelt werden.
- Im Gichtanfall sollten harnsäuresenkende Präparate ebenfalls nicht angewendet werden, der Anfall kann sich verschlimmern!

Wollsocken gegen Gicht?

"Die Löslichkeit von Harnsäure beträgt bei 37°C im Plasma etwa 6,5 mg/dl, bei niedrigeren Temperaturen wie z.B. in den Extremitäten (30°C) fallen Harnsäurekristalle bereits bei Werten von 5 mg/dl aus" (AT 2002) Sollten Hausärzte daher Angora-Wollsocken zur Prävention der Gichtanfälle empfehlen (sog. Sekundärprävention)? KI: Allergie gegen Kaninchenhaare ☺

Verringern Hüftprotektoren das Risiko von Schenkelhals und Beckenbrüchen?

Metaanalyse

Eine Metaanalyse die 14 Studien, davon 11 mit Heimbewohnern und 3 mit ambulanten Patienten auswertet, findet bei den ambulanten Patienten keinen signifikanten Nutzen: RR 1,3 (95%CI 0,85-1,59) und bei den Heimbewohnern einen geringen, knapp signifikanten Effekt RRR 0,77 (95%CI 0,62-0,97), sieben Studien prüften auch Beckenfrakturen RRR 0,96 (95%CI 0,54-1,69). Die Autoren vermuten bei höherem Sturzrisiko von Heimpatienten die Ursache für das unterschiedliche Resultat in den beiden Gruppen. Die zusammengefassten Studien wiesen eine sehr unterschiedliche Inzidenz von Hüftfrakturen zwischen 1% und 26% auf, sodass es sehr fragwürdig erscheint, so heterogene Daten zusammenzurechnen. Deshalb kann u.E. für dieses knappe Resultat nicht der Evidenzgrad 1 für Metaanalyse angegeben werden. (Parker MJ et al.: "Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. BMJ 2006 March 2 online)

Seitenvergleich bei einseitigem Tragen

Im Arzneitelegramm 9-2007 wird eine interessante Arbeit vorgestellt: „Eine von den US-amerikanischen National Institutes of Health initiierte Studie untersucht jetzt den Nutzen eines Hüftprotektors bei 1.042 Altenheimbewohnern mit einer ungewöhnlichen Methodik: Bei jedem Studienteilnehmer wird nur an einer Körperseite ein Protektor angelegt. Die andere Hüfte dient jeweils als unbehandelte Kontrolle. Dieses Vorgehen vermeidet die methodischen Probleme durch offenes Design oder Cluster-Randomisierung. Der verwendete Protektor soll sowohl Energie-absorbierend wirken als auch Sturzhelm-artig schützen und biomechanisch ausreichend getestet sein. Die Teilnehmer sind im Mittel 85 Jahre alt und überwiegend weiblich (79%). Viele sind körperlich deutlich eingeschränkt: Nur jeder Fünfte kann sich außerhalb der Pflegeeinrichtung selbständig bewegen. Nahezu jeder Dritte ist in den vorangegangenen 30 Tagen mindestens einmal gestürzt. Nach 20-monatiger Studiendauer und einer mittleren Beobachtungszeit von acht Monaten wird die Untersuchung nach einer Zwischenanalyse abgebrochen. Ein Nutzen ist nicht nachweisbar, und die Chance, einen Schutzeffekt noch zu belegen, erscheint zu gering. Bis zu diesem Zeitpunkt ist bei 3,1% der "geschützten" Hüften gegenüber 2,5% auf der ungeschützten Seite eine Fraktur aufgetreten. Auch die zuverlässigsten Studienteilnehmer, die bei mehr als 80% der Compliance-Kontrollen den Hüftprotektor auch tatsächlich tragen, haben numerisch häufiger Frakturen auf der "geschützten" Seite (5,3% versus 3,5%).

Die enttäuschenden Ergebnisse kommen trotz Schulung des Pflegepersonals, engmaschiger Betreuung der Studienteilnehmer und ungewöhnlich guter Compliance zu Stande.

Obwohl der Nutzen von Hüftprotektoren logisch erscheint, gibt es bisher keine gesicherten Daten die einen Nutzen belegen.

☺ Nützen Orthopädische Einlagen?

*„Die Kniee knickt nicht nur das Laster - nein, auch das harte Straßenpflaster.
Führt brave Jünglinge und Mädchen - in die Gewalt des Orthopädchen.
Auslagen sind dann immer groß, Einlagen häufig wirkungslos.“¹¹*

11 Eugen Roth

Cervicalsyndrom

Schmerz in dem Gebiet, das nach oben durch linea nuchalis superior, nach unten durch 1. Brustwirbel und nach lateral durch schultergelenksnahe Ansätze des M. Trapezius begrenzt wird.

Akut: 0-3 Wochen	Subakut: 4-12 Wochen	Chronisch: >12 Wochen

Wichtig:

 **Schwere körperliche Erkrankungen sind extrem selten und praktisch immer mit Auffälligkeiten in der Anamnese bzw. im Status verbunden. Monokausale, auf biologische Ursachen fixierte Herangehensweisen können „Doktor shopping“ und chronische Verläufe begünstigen. Unter Erfolgs- und Zeitdruck werden psychosoziale Zusammenhänge häufig nur begrenzt thematisiert. Diagnostik und Therapie sinnvoll begrenzen, Primum non nocere, Aktivierung des Patienten**

Basisdiagnostik

Anamneseerhebung + Status

Indikationen zur Bildgebenden Diagnostik

- Z.n. HWS-Trauma
- klinischer Verdacht auf Bandscheibenprolaps mit Erwägen einer operativen Therapie
- Vollständiger Verlust der HWS-Beweglichkeit
- Verdacht auf neoplastische / entzündliche Prozesse
- Alkoholabusus

Therapieempfehlungen

**0-3 Wo: Keine längerfristige Ruhigstellung, sondern mäßige Belastung (A)
Frühzeitig und ausreichend analgetische Therapie mit Paracetamol oder NSAR (A)
muskelrelaxierende Medikamente (A)**

**4-12 Wo: zusätzlich Krankengymnastik, (A) postisometrische Muskelrelaxation (A),
ev. Manipulation Ausbildung erforderlich (A)**

**>12 Wo: Bei chronischen Schmerzen multimodales Behandlungskonzept mit
Physiotherapie, analgetischer Therapie und
Entspannungstechniken: Verhaltenstherapie und Schmerzbewältigungsprogramme(A),
Muskelkräftigung (A), Sportempfehlung (C)**

Operation bei rasch progredienten Paresen (A)¹²

12 Die ganze Seite stützt sich auf die DGAM-Leitlinie 13 Nackenschmerzen 2009 Autoren Scherer M., Platt E.

Die frühzeitige **Mobilisation** der Halswirbelsäule ist hilfreich, eine alleinige Ruhigstellung sollte vermieden werden (Gross et al. 2004) (<->) (A).

Physikalische Therapie: Wärme, Entspannungsübungen, Lockerungsübungen, Rückenschule (C).

Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema. Im Regelfall reichen Analgetika, seltener müssen nichtsteroidale Antiphlogistika eingesetzt werden, bei Versagen auch höherpotente Analgetika.

Muskelrelaxantien bei begleitender Muskelverspannung, die nicht durch Schmerzmittel durchbrochen werden kann.

Radiofrequenztherapie der Facettengelenke führt nur zu einer kurzfristigen Besserung chronischer Schmerzen (Niemisto et al. 2003) (<->).

Bei länger anhaltenden Schmerzen ist der Versuch einer periradikulären CT-gesteuerten **Steroidapplikation** erfolgreich (Cyteval et al. 2004) (<->).

Bei chronifizierten Schmerzsyndromen multimodale Therapie unter Einbeziehung von **psychotherapeutischen Verfahren**, Medikation mit tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva, Physiotherapie und analgetischer Therapie (<->)

Zeichenerklärung

<->: *Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.*

- (a) *Hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker "Evidenz" oder bei schwächerer "Evidenz" aufgrund besonders hoher Versorgungsrelevanz*
- (b) *Mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer "Evidenz" oder bei schwacher "Evidenz" mit hoher Versorgungsrelevanz oder bei starker "Evidenz" und Einschränkungen der Versorgungsrelevanz Niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer "Evidenz" oder bei höherer "Evidenz" mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz*
- (c) *Niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer "Evidenz" oder bei höherer "Evidenz" mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz*

Quelle: AWMF Leitlinien, Deutsche Gesellschaft f. Neurologie, 2008

Literaturüberblick Therapie des Cervicalsyndroms

empfohlen

- ✓ Eine „Wait and see“ Strategie des Hausarztes ist gerechtfertigt, frühe Zuweisung zum Spezialisten führt zu längeren Krankenständen
- ✓ Manualtherapie ist wirksam, noch wirksamer in Kombination mit Gymnastik
- ✓ Nackenmuskeltraining ist wirksam, vor allem, wenn langfristig ausgeübt
- ✓ Low Level Lasertherapie ist wirksam, mittelfristig und langfristig
- ✓ Akupunktur ist wirksam, besser als sonstige inaktive Behandlungsmethoden
- ✓ Injektionen sind wirksam, Lidocain i.m. und beim akuten Schleudertrauma der HWS auch Cortison i.v.
- ✓ Medikamente sind wirksam, Psychopharmaka (Schmerzmodulatoren, Muskelrelaxantien) werden unterschiedlich beurteilt, NSAR wirken limitiert

nicht empfohlen

- x **KEINE Ruhigstellung** mit Schanzkrawatte o.ä., außer bei knöchernen Verletzungen, frühzeitige Mobilisierung
- x **Massage wird kontroversiell diskutiert**, wegen schlechtem Design bei fast allen Studien keine eindeutige Evidenz

- x Elektrotherapie wird ebenfalls kontroversiell diskutiert, keine eindeutige Evidenz
- x Mechanische Traktion (**Glissonschlinge**) ist wirksam bei kurzfristiger Anwendung, eine langfristige Anwendung ist **nicht empfohlen**

Die Studien

1. Massage: Randomized Trial of Therapeutic Massage for Chronic Neck Pain (Sherman et al, Clin J Pain, 2009) "This study suggests that massage is safe and may have clinical benefits for treating chronic neck pain at least in the short term. A larger trial is warranted to confirm these results."
2. Behandlung durch den Hausarzt: Clinical course and prognostic factors in acute neck pain: an inception cohort study in general practice. (Vos CJ et al, Pain Med 2008) "Acute neck pain had a good prognosis for the majority of patients, but still a relatively high proportion of patients reported neck pain after 1-year follow-up. The advice given by the GP "to wait and see" was associated with recovery, and referral was associated with prolonged sick leave"
3. Manualtherapie, Gymnastik, Akupunktur: Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. (Hurwitz et al, J Manipulative Physiol Ther 2009) "For Grades I and II neck pain, the evidence suggests that manual treatment (including manipulation and mobilization) and exercise interventions, low-level laser therapy and perhaps acupuncture are more effective than no treatment, sham or alternative interventions. No one type of treatment was found to be clearly superior to any other. Manipulation and mobilization yield comparable results. Conclusions regarding massage could not be made due to lack of evidence."
4. Nackenmuskeltraining: Effects of neck muscle training in women with chronic neck pain: one-year follow-up study. (Ylinen JJ et al, J Strength Cond Res, 2006) "Neck and shoulder muscle training was shown to be an effective therapy for chronic neck pain, resulting in early improvement in both the strength tests and subjective measures. The results can be maintained and even improved with long-term training"
5. Kombination von Manualtherapie mit Gymnastik: Clinical practice guideline on the use of manipulation or mobilization in the treatment of adults with mechanical neck disorders. (Gross AR et al, Man Ther 2002) "Stronger evidence suggests a multi-modal management strategy using mobilization or manipulation plus exercise is beneficial for relief of mechanical neck pain. Weaker evidence suggest less benefit to either manipulation/mobilization done alone than when used with exercise. The risk rate is uncertain"
6. Kombination verschiedener Therapiemethoden: Conservative management of mechanical neck disorders: a systematic review. (Gross AR et al, J Rheumatol 2007) "Exercise combined with mobilization/manipulation, exercise alone, and intramuscular lidocaine for chronic MND; intravenous glucocorticoid for acute whiplash associated disorders; and low-level laser therapy demonstrated either intermediate or longterm benefits"
7. Akupunktur: Acupuncture for neck disorders. (Trinh KV et al, Conchrane Database Syst Review 2006) "There is moderate evidence that acupuncture relieves pain better than some sham treatments, measured at the end of the treatment. There is moderate evidence that those who received acupuncture reported less pain at short term follow-up than those on a waiting list. There is also moderate evidence that acupuncture is more effective than inactive treatments for relieving pain post-treatment and this is maintained at short-term follow-up"
8. Mechanische Traktion (Glisson-Schlinge): Mechanical traction for mechanical neck disorders: a systematic review. (Graham N et al, J Rehabil Med 2006) "Two clinical conclusions may be drawn, one favouring the use of intermittent traction and the other

- not supporting the use of continuous traction”
9. Elektrotherapie: A Cochrane review of electrotherapy for mechanical neck disorders. (Kroeling P et al, Spine 2005) “In pain as well as other outcomes, the evidence for treatment of acute or chronic mechanical neck pain by different forms of electrotherapy is either lacking, limited, or conflicting”
 10. Injektion und Medikamente: Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders. (Peloso P et al, Cochrane Database Syst Rev 2005) “Intra-muscular injection of lidocaine for chronic mechanical neck disorders (MND) and intravenous injection of methylprednisolone for acute whiplash were effective treatments. There was limited evidence of effectiveness of epidural injection of methylprednisolone and lidocaine for chronic MND with radicular findings. Oral psychotropic agents had mixed results. There was moderate evidence that Botox A intramuscular injections for chronic MND were no better than saline. Other medications, including NSAIDs, had contradictory or limited evidence of effectiveness”

Beschleunigungstrauma der Halswirbelsäule

Therapie

- ✓ Fast immer konservativ, allenfalls einige Tage immobilisierend, dann aktivierend; aktive Einbeziehung des Patienten in die Therapie (Peeters et al. 2001, Schnabel et al. 2004, Seferiadis et al. 2004, Verhagen et al. 2004, Stöckli et al. 2005, Keidel 2006) (↑) (A)
- ✓ Ausreichende, aber befristete (üblicherweise nicht länger als 4 Wochen) Analgesie, z. B. mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Paracetamol 1,5 g/d, ASS 1 g/d, Diclofenac 150 mg/d, Ibuprofen 600 mg/d, Naproxen 1 g/d) (Keidel 2001). Bei Chronifizierung schmerzmodulierende Medikation wie Antidepressiva (z. B. Amitriptylin 25-150 mg/d); auch Lidocain i. m. (Peloso et al. 2006) (↑). Die Dosierungen sind individuell anzupassen (B)
- ✓ Gegebenenfalls zusätzliche, befristete (üblicherweise nicht länger als 2 Wochen) Gabe von Muskelrelaxanzien (z. B. Tetrazepam 100 mg/d) (Keidel 2001, Jörg 2003) oder ausnahmsweise Methylprednisolon (innerhalb von 8 Stunden für wenige Tage, auch i. v.) (Rodriguez et al. 2004, Peloso et al. 2006) (↑). Die Dosierungen sind individuell anzupassen (C)
- ✓ Gegebenenfalls Wärme, Massagen, Elektrotherapie (Kroeling et al. 2005) (↔), später aktive Bewegungs- und Lockerungsübungen (Vassiliou et al. 2006) (↑) (C)
- ✓ Im Fall neurologischer Ausfälle gezielte physiotherapeutische Beübung und engmaschige Kontrolle (↔) (C)
- ✓ Konsequente psychische Führung (Psychoedukation) unter Hinweis auf die fast immer günstige Prognose, im Bedarfsfall engmaschige Wiedervorstellungen (↔) (B)
- ✓ Bei drohender Chronifizierung erweiterte Anamnese bezüglich psychosozialer Belastungsfaktoren und zusätzlicher oder bereits vor dem Trauma bestehender Körpersymptome, um eine somatoforme Schmerzstörung frühzeitig erkennen zu können. Ggf. Konsiliaruntersuchung durch einen Arzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder Psychiatrie und Psychotherapie (C)
- ✓ So bald wie möglich definitive Regulierung eventueller Rechtsstreitigkeiten (Osti et al. 2005) (↑) und berufliche Reintegration (↔) (B)
- ✓ Krankschreibungen nur kurzfristig (zunächst maximal 3 Wochen), notfalls wiederholt, basierend auf körperlichen Befunden und dem Einzelfall angepasst (↔) (B)
- ✓ Bei schwerwiegenden Verletzungen des Zentralnervensystems (Querschnittssymptomatik) neurochirurgisches Konsil (↑, A)

- ✓ Bei schwerwiegenden Verletzungen des Bewegungsapparats (Fraktur, erhebliche Instabilität) orthopädisches Konsil (↑, A)
- ✓ Bei komplexerer und langanhaltender Symptomatik multimodale und interdisziplinäre Therapie nach stringentem Konzept (Keidel 2001, Kügelgen 1998, Rodriguez et al. 2004), z. B. Kombination von Antidepressiva, kognitiver Verhaltenstherapie und Physiotherapie oder Koordinationsübungen (Seferiadis et al. 2004) (↔). Entsprechende Angebote werden von Unfallversicherern, Spezialambulanzen und Schmerzkliniken gemacht, definitive Wirksamkeitsbeweise stehen jedoch aus (Cassidy et al. 2007) (B).

nicht empfohlen

- x Anlage eines Schanz-Kragens oder anderer mechanisch ruhigstellender Vorrichtungen (meist überflüssig. Ausnahme: Instabilität, massivster Bewegungsschmerz), kann Chronifizierung fördern (Schnabel et al. 2004) (↓)
- x Langfristige Immobilisation der HWS (außer bei schwerwiegenden knöchernen Verletzungen) (Dehner et al. 2006) (↓)
- x Passiv mobilisierende Maßnahmen während akuter Schmerzphase wie z. B. chiropraktische Manöver (Gefahr der erneuten Traumatisierung) (Strebel et al. 2002) (↓)
- x Längerfristige (primär > 3 Wochen) Krankschreibung (kann Chronifizierung fördern) (↔)
- x **Pessimistische Haltung mit inadäquater Warnung vor bleibenden Spätschäden oder frühe Stellung einer ungünstigen Prognose** (↔)
- x Neuropsychologische Therapie ("Hirnleistungstraining") bei unkomplizierter HWS-DV. Psychotherapeutische Maßnahmen zur Schmerz- und Stressverarbeitung können aber im Einzelfall angezeigt sein (↔)
- x *Quelle: AWMF Leitlinien, Deutsche Gesellschaft f. Neurologie, 2008*

Wer beweisen muss, dass er krank ist, kann nicht gesund werden

In die Praxis kommen regelmäßig Patienten, die 1-2 Tage zuvor einen Auffahrunfall hatten, und von Schmerzen und HWS-Bewegungseinschränkung berichten, die unmittelbar nach dem Unfall noch nicht bestanden hatten. Fallweise schildern Verunfallte auch meist nicht streng radikuläre Parästhesien der oberen Extremitäten. Monate oder Jahre später kommen diese wegen eines ärztlichen Attestes, das ihre Schmerzensgeldansprüche bestätigen soll, wieder. Eine Zunahme der Symptomatik in den ersten Tagen scheint aus der Alltagserfahrung glaublich.

Die Dauer und Intensität der berichteten Schmerzen hängt aber nicht ausschließlich von der Schwere des Traumas ab.

In Kanada wurde 1995 der Anspruch auf Schmerzensgeld nach Verkehrsunfällen abgeschafft. Bei 7462 Personen mit HWS-Schleudertrauma in den Monaten vor bzw. nach der Gesetzesänderung verkürzte sich bei Männern danach die Beschwerdedauer um durchschnittlich 45%, bei Frauen um 15%. Die Inzidenz von Schadenforderungen war bei Frauen vor und nach Gesetzesänderung höher. Nackenschmerz, Ausmaß der Bewegungseinschränkung und depressive Symptomatik waren stark mit der Zeitdauer bis zum Abschluss der Schmerzensgeldforderung assoziiert.

Kommentar

Martin Büchli vom Hortenzentrum schreibt:

“...in einem Versicherungssystem das kein Schmerzengeld vorsieht, erholen sich die Verunfallten schneller! Das HWS-Schleudertrauma ist ein Paradebeispiel dafür, dass das Krankheitsverhalten nicht nur von physiologischen und psychologischen Faktoren bestimmt wird, sondern auch soziale und ökonomische Anreize wesentlich beitragen. **Wer beweisen muss, dass er krank ist, kann nicht gesund werden.**”

Praxistipp

Lassen Sie sich die Beschwerden nach einem HWS-Schleudertrauma vom Patienten schildern, geben Sie ihm Zeit alles zu erzählen, fragen sie bewusst nicht suggestiv nach wie: “...haben sie ein taubes Gefühl...” sondern fragen Sie nur, ob noch weitere Symptome bestünden, und notieren Sie dies unter “Anamnese”. Dann notieren Sie unter “Befund” Ihre Wahrnehmungen über Bewegungsumfang, Zuordnung angegebener Parästhesien mit Details wie Taubheitsgefühl aller 5 Finger, nicht streng radikulär ...ect. und signalisieren Sie dem Patienten, dass er nicht beweisen muss, dass er krank ist, sondern dass Sie ihm glauben, und in seinem Interesse einen genauen Befund erstellen. Veranlassen Sie ein Röntgen mit HWS-Funktionsaufnahmen und bestellen Sie den Patienten unter Hinweis auf die juristische Notwendigkeit einer exakten Dokumentation 1-2x wöchentlich bis zur Beschwerdefreiheit. Im Normalfall melden sich die meisten nach wenigen Wochen gesund.

Sie haben später nicht das Problem, dem Richter Jahre nach einer einmaligen Konsultation Fragen beantworten zu müssen, über die Sie weder Aufzeichnungen noch eine Erinnerung haben. Wenn Sie einen ausführlichen Befund schicken, kann überdies der beauftragte Fach-Gutachter diesen zufriedenstellend interpretieren und Sie ersparen sich einen Gerichtstermin. Ihrem Patienten ist auch nicht geholfen, wenn er bis zum Abschluss des Verfahrens 2-3Jahre zum Befunde Sammeln von Spezialist zu Spezialist gepilgert ist. Er wird eine steile Patientenkarriere als Psychosomatiker bis zum “schwarzen Gürtel” machen, und dann doch nur für 3 Wochen Schmerzengeld zuerkannt bekommen.

Kreuzschmerz (Lumbalgie)

akuter Kreuzschmerz: Dauer < 12 Wochen

chronischer Kreuzschmerz: Dauer > 12 Wochen

rezidivierender Kreuzschmerz: Wiederauftreten nach symptomfreiem Intervall von >6 Monaten

unkomplizierte Kreuzschmerzen (> 80%)

- bewegungsabhängig,
- Schmerzausstrahlung bis **oberhalb** Knie,
- guter Allgemeinzustand

radikuläre Kreuzschmerzen (≈ 5%)

- einseitige Schmerzen im Bein, meist schlimmer als die Kreuzschmerzen, ausstrahlend bis **unterhalb** des Knies,
- ev. Taubheitsgefühl im Versorgungsgebiet eines oder mehrerer Nervenwurzeln,
- positiver Lasegue-Test,
- Reflexauffälligkeiten

komplizierte Kreuzschmerzen (≈ 1%)

- Frakturen
- Tumore
- Entzündungen
- Abszedierungen
- ausgeprägte neurologische Ausfälle

extravertebrale Kreuzschmerzen (≈ 2%)

- Aortenaneurysma
- Darmkolik
- Harnwegsinfekt

Risikofaktoren für chronische Verläufe

radikuläre Beschwerden

anhaltende oder rezidivierende Symptome

Arbeitsunfähigkeit >4 Wochen

psychosoziale Faktoren

geringer Bildungsstand

pessimistische, resignative, depressive Stimmung, starkes Krankheitsgefühl, private oder berufliche Unzufriedenheit, Rentenwunsch oder ähnliches.

CAVE: schwere körperliche Erkrankungen sind extrem selten und praktisch immer mit Auffälligkeiten in der Anamnese und / oder körperlicher Untersuchung verbunden. Bei 95% der Kreuzschmerzen wird keine ursächliche organische Veränderung gefunden, Auffälligkeiten in der bildgebenden Diagnostik sind bei Gesunden eben so häufig zu finden.

Auf biologische Ursachen fixierte Diagnostik und Therapiemaßnahmen verstärken das Krankheitserleben des Patienten und können chronische Verläufe begünstigen!

Anamnese

Schmerzcharakteristik, Beeinträchtigung im Alltag, Beschwerdedauer, bisherige Therapie, Vorstellung des Patienten zu Ätiologie und Behandlung.

Unkomplizierte Kreuzschmerzen	Radikuläre / komplizierte Kreuzschmerzen ¹³
Körperliche Untersuchung	
Inspektion, Palpation, Bewegungsprüfung, Lasegue	Wenn Schmerzausstrahlung unter das Knie Muskelkraft: Zehenstand (S1), Fersenstand + Zehenheben (L5), Kniestrecker (L4) ASR (S1), PSR (L4) + Sensibilität
Apparative Diagnostik	
Überflüssig bei akuten unkomplizierten Kreuzschmerzen und rezidivierenden Beschwerden ohne Risikofaktoren für chronische Verläufe	MRT¹⁴: bei Persistenz radikulärer Symptome trotz Therapie >1-2 Wo Labor: CRP, BSG b. V.a. Entzündungen, Harn b.V.a. HWI Röntgen: bei Frakturen, CT: bei Verdacht auf Tumoren
Überweisung zum Spezialisten	
Orthopäde: Persistenz unkomplizierter Kreuzschmerzen trotz Therapie	Neurochirurg o-ä.: zur Klärung einer OP-Indikation z.B. Bandscheibe Psychotherapeut: frühzeitige Überweisung bei rezidivierenden Kreuzschmerzen mit Risikofaktoren für chronische Verläufe
Klinikeinweisung	
	Cauda-equina-Syndrom, Tumorverdacht

Basistherapie für alle unkomplizierten und radikulären Kreuzschmerzen
Aufklärung und Beratung: Harmlosigkeit, Fortsetzen der gewohnten körperlichen Aktivität, keine Bettruhe Medikamente: Paracetamol max 4x1g oder NSAR: Diclofenac max 200mg / d, Naproxen 2x 500 mg /d, Ibuprofen 2x 600 mg /d Lokalanästhetika + Kortison epidural oder an die Spinalwurzel bei radikulären Kreuzschmerzen Physiotherapie: nicht indiziert Manipulationsbehandlung (Ausbildung!) ev. unkomplizierte Kreuzschmerzen ohne Ausstrahlung
Rezidivierende und persistierende KS >4 Wochen, Arbeitsunfähigkeit <3 Monate
Reevaluation zum Ausschluss von Risikofaktoren für chronische Verläufe ggf psychotherapeutische Behandlung Intensivierung der bisherigen Behandlung Physiotherapie
Persistierende und rezidivierende chronische unkomplizierte KS, Arbeitsunfähigkeit > 3 Mo
Zusätzlich Verhaltenstherapie möglichst in Form eines multiprofessionellen Programmes in einer geeigneten ambulanten oder stationären Einrichtung

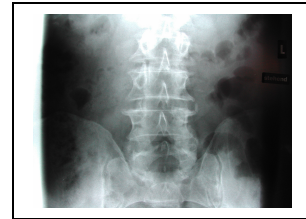
13 DEGAM-Leitlinie Kreuzschmerz Kurzfassung; A. Becker, B. Niebling, M.M. Kochen, J.F. Chenot

14 In der akutellen Deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie Rückenschmerz, in die auch die oben zitierte DEGAM-LL mittlerweile eingeflossen ist wird zur Verkürzung der Kaskade Röntgen-CT-MRT deshalb primär das MRT empfohlen



Untersuchungsschema Lumbalgie und ausstrahlender Beinschmerz

- Dauer/ Lokalisation
- Ausstrahlung
- Taubheitsgefühl
- Hustschmerz
- Stauchungsschmerz
- grobe Kraft Kniestrecker (L4)
- Fersenstand (L5)
- Zehenstand (S1)
- PSR (L4)
- ASR (S1)
- Lasegue (radiculäres Sy.)
- 4-er Zeichen:
- 3-Stufentest nach Menell: Hüftgelenk, ISG, Facettengelenke (Detaillierte Beschreibung und Bilder im online-Skriptum)



Lumbalgiestatus:

Untersuchung in Rückenlage

Zeichen nach Lasègue: Überstreckung im Hüftgelenk immer im Seitenvergleich. N. femoralis Dehnungsschmerz (Wurzelirritation L3/L4). Plötzlich einsetzender Schmerzausstrahlung vom Rücken bis in die Wade/Fuß bei passivem Anheben des gestreckten Beines $< 60^\circ$. Der Schmerz schießt blitzartig ins Bein und folgt dabei dem motorisch/ sensiblen Ausbreitungsgebiet der betroffenen Nervenwurzel und wird eventuell durch Ausweichen der Hüfte kompensiert. Je kleiner der Winkel unter dem die Schmerzen auftreten, umso tiefer die Läsion. Z.w. 15-20% vermutlich L5, 20-25°: L4; $>30^\circ$ L3. Dieses Zeichen ist nicht zu verwechseln mit dem Muskeldehnungsschmerz der ischiokruralen Muskulatur (Pseudo-Lasègue-Zeichen), gekennzeichnet durch langsam beginnenden ziehenden Schmerz am 30° .

Das **Viererzeichen (Patrick-Test)** ist eine einfache manuelle Untersuchungsmethode des Hüftgelenks und des Iliosakralgelenks. Beim Vierertest werden gleichzeitig die Flexion, Aduktion und Außenrotation des Hüftgelenks geprüft. Dabei wird im Liegen der Fuß des zu beurteilenden Beines so an das Kniegelenk des anderen Beines gelegt, dass eine Beugung von ca. 45° im Hüft- und 90° im Kniegelenk entsteht. Bei gesunden Patienten wird durch die Einnahme der beschriebenen Haltung von oben betrachtet eine **4** beschrieben. Unter Fixierung des gegenseitigen Hüftgelenkes soll der Patient das Bein nach außen so spreizen, dass es sich der Unterlage maximal annähert; Der minimale Abstand des Condylus lateralis femoris (Außenseite des Knies) zur Unterlage sollte dabei weniger als 20 cm betragen. Bei schmerzhafter Bewegungseinschränkung der Abduktion und Außenrotation, spricht man von einem positiven Viererzeichen. Der Test ist besonders im Seitenvergleich der Hüftgelenke aussagekräftig. Bleibt der Patient passiv und das Knie wird vom Untersuchenden nach unten gedrückt, kann auch das Auftreten von Schmerzzeichen im Hüftgelenk beurteilt werden.

Ist das gegenseitige Hüftgelenk bei der Untersuchung nicht fixiert, kommt es zusätzlich zur Rotation der Lendenwirbelsäule. Dies wird zur Untersuchung einer möglichen Schmerzhaftigkeit in diesem Bereich ausgenutzt, wobei das Knie in Richtung Unterlage gedrückt wird. Beim Facettensyndrom (Spndylarthrose, Arthrose der Wirbelbogengelenke) kommt es dabei zu Schmerzen im Rücken mit einer Schmerzausstrahlung in die Beine. Eine vorherige Schmerzhaftigkeit im Hüftgelenk muss ausgeschlossen sein.

Hüftrotation in 90° Beugung

Die Hüftrotationsprüfung testet im Besonderen nach einer Beweglichkeitseinschränkung der Innenrotation Innenrotation. Besteht eine schmerzhaftige Innenrotationsstörung sind, entsprechend dem Kapselmuster, morphologische Veränderungen des Hüftgelenkes wahrscheinlich.

Neurologischer Status im Rückenlage

Mit der neurologischen Funktionsprüfung der Motorik der von den Nervenwurzeln L3 bis S1 versorgten Muskulatur wird die Untersuchung in Rückenlage des Patienten fortgesetzt.

M. Quadrizeps: Bein gegen Widerstand strecken L3

M. Tibialis anterior: Fuß gegen Widerstand heben L4

M. Extensor Hallucis: Großzehenheber.....L5

M. Peronei: Seitlichen Fußrand heben S1

Die Sensibilitätsprüfung geschieht am Fußrücken, wobei das Algesieverhalten geprüft wird. Nur das Empfindungsdefizit ist für eine sensible radikuläre Läsion hinweisend.

Die Untersuchung des Patellarsehnenreflexes (L3) und des Achillessehnenreflexes (S1) beschließt die neurologische Untersuchung im diesem Untersuchungsgang.

Untersuchung in Bauchlage

1. Zeichen nach Mennell: Ipsilaterale Hyperextension im Hüftgelenk unter Beckenfixierung durch Druck auf das Kreuzbein als ISG-Provokationstest (positiv bei Schmerz im gleichseitigen ISG).

3-Stufen-Test: Analog zum 1.Menell Zeichen ipsilaterale Hyperexzension

- unter Fixierung der LWS (Stufe1) zur Beurteilung der Facettengelenke
- unter Fixierung des Beckens im Acetabulumbereich (Stufe 2) Druck auf das Kreuzbein: ISG- Provokation (die zweite Stufe entspricht dem 1.Menell Zeichen)
- Fixierung des gleichseitigen Hüftgelenkes(3.Stufe)

Zur Evaluierung der passive Beweglichkeit des ISG dient der **Rütteltest** und **Federungstest** des Kreuzdarmbeingelenkes. Es wird das Gelenkspiel des Kreuzdarmbeingelenks durch rüttelnde Impulse einerseits über das Os Ilium oder andererseits durch Impulse über das Os Sacrum getestet.

Kibler`sche Hautfalte

Durch den Ramus dorsalis der Spinalnerven wird nicht nur die autochthone Wirbelsäulenmuskulatur, sondern auch die Rückenhaut ca. eine Handbreit paravertebral versorgt.

Mit der Kiblerschen Hautfalte lässt sich die Konsistenz des subkutanen Gewebes beurteilen: man formt mit beiden Händen eine Hautfalte und rollt diese entlang der Dermatome. In hyperalginischen Zonen ist eine Konsistenzveränderung zu beobachten. Die betroffene Hautzone ist verdickt, hyperalginisch und stärker durchblutet. Dies zeigt sich durch eine regional verschiedene Abhebbarkeit und Konsistenz der Hautfalte sowie einer fehlenden Hautverschieblichkeit.

Orientierungstabelle radikuläre Symptomatik

Segment	L3	L4	L5	S1
Dermatom	Vertraler Oberschenkel von lateral nach medial bis über das Knie	Vetraler Oberschenkel, oberhalb des Knies bis zur Innenseite des Unterschenkels und medialer Fußrand	Lateral der Unterschenkel bis Großzehe	Dorsal seitig Oberschenkel und Unterschenkel bis Kleinzehe
Kennmuskel	M. Quadriceps femoris	M. Quadriceps femoris und M. Tibialis anterior	M. Hallucis longus; gestörter Fersengang	Mm. Peronei und M. Triceps surae; gestörter Zehengang
Reflexausfälle	Fehlender PSR	PSR abgeschwächt	Tibialis- posterior Reflex abgeschwächt (unsicher)	Fehlender ASR
Segment	C5	C6	C7	C8
Dermatom	Über der Schulter und M. Deltoideus	Radialseite des Oberarmes bis zum Daumen	Lateral des Dermatoms C6 Dig II bis Dig IV	Lateral dorsal von Dermatom C7 bis zum Kleinfinger
Kennmuskeln	M. Deltoideus und M. Biceps	M. Brachii und M. Brachioradialis	M. Triceps brachii (eventuell Mm. Pectoralis maj., pronator teres und Daumenballenatrophie)	Kleinfingerspreizer
Reflexausfälle	Bicepsreflex abgeschwächt	Ausfall Bicepsreflex	Eventuell Ausfall Tricepsreflex	Abschwächung Tricepsreflex

Altersspezifische Prävalenz von Rückenschmerzen

Rückenschmerzen im Schulalter

1. Spondylolisthese: ab 7.Lj. meist zwischen 10-15 Lj. meist L5/S1 (82%).
2. M.Scheuermann: meist genetische Disposition (auch: sportbedingter M. Scheuermann)

Rückenschmerzen im jungen/mittleren Erwachsenenalter

Diskusprolaps: L5 44% S1 54%

Rückenschmerzen im späten Erwachsenenalter

- Spinalkanalstenose: häufig mit degenerativer Spondylolisthese kombiniert, DD: Claudicatio intermittens bei pAVK
- Metastasen: Mamma, Lunge, Prostata, 36% der Wirbelkörpermetastasen verursachen keine Rückenschmerzen
- Osteoporose: Witwenbuckel

Therapie der Lumbalgie

Die akute Lumbalgie ist eine sehr häufige Konsultationsursachen in der Allgemeinpraxis. Rückenschmerzen haben häufig sowohl organische als auch psychische Ursachen, die sich oft auch gegenseitig beeinflussen. Deshalb ist die Evaluierung des Effekts verschiedener Strategien wichtig. Sind NSAR reinen Analgetika z.B. Paracetamol überlegen, ist Physiotherapie sinnvoll?

Die ersten beiden Seiten dieses Kapitels haben wir aus der DGAM-Leitlinie Kreuzschmerzen übernommen, im Folgenden beleuchten wir das Problem mit Hilfe interessanter Studienergebnisse im Detail. Im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung ist es durchaus möglich die Studien kurz mit einem Patienten zu besprechen, um im die vorgeschlagene Behandlung zu erklären.

4x1g Paracetamol versus Manipulation

Eine sorgfältig durchgeführte RCT mit 240 Patienten in 14 Allgemeinpraxen in Australien prüft plazebokontrolliert den Effekt von Diclofenac und Manipulation der LWS zusätzlich zu einer Therapie mit 4x1g Paracetamol.

Primäre Endpunkte: Dauer bis zum ersten schmerzfreien Tag,

Dauer bis der Patient 1 Woche ohne Unterbrechung schmerzfrei blieb

Sekundärer Endpunkt: Schmerzintensität, funktionelle Einschränkungen

Resultate:

Weder Manipulation noch Diclofenac brachten im Vergleich zu einer "Pseudomanipulation" bzw. Placebo zusätzliche Beschwerdelinderung.

(Hancock M et al, "Assesment of diclofenac or spinal manipulative therapy, or both, in addition to recommended first-line treatment for acute low back pain: RCT" Lancet 2007; 370: 1638-43)



Physiotherapie versus Schmerzmittel + Beratung

Eine prospektive RCT mit 402 Patienten mit akuter Lumbalgie in der Primärversorgung vergleicht den Effekt von klassischer Physiotherapie mit der Wirkung eines kurzen Schmerzberatungsprogramms, welches das Ziel hat die Angst vor Schmerzen zu nehmen und die Patienten zu körperlicher Aktivität anhält. 82% der Patienten konnten nach 12 Monaten ausgewertet werden.

Resultat: weder nach 3 noch nach 12 Monaten unterscheiden sich funktionelle Einschränkung, Schmerzintensität, Schmerzmittelverbrauch noch allgemeine Gesundheit und die Patientenzufriedenheit.

Einziger Unterschied: Die Patienten mit der Physiotherapie suchten jedoch häufiger zusätzlich einen Spezialisten auf.

Hay E.M. "Comparison of physical treatments versus a brief pain-management programm for back pain in primary care: a RCT in physiotherapy practice" The Lancet 2005, 365:2024-30)

Die vielzitierte Arbeit von Manion aus Zürich vergleicht den Effekt von Physiotherapie mit Fitnessstudio und Aerobic bei 150 Patienten mit chronischer Lumbalgie, und kommt zum selben Schluss: kein Unterschied, in ihrer Selbsteinschätzung fühlten sich die Patienten der Aerobic- und Fitness-Gruppen aber weniger krank.

A randomized clinical trial of three active therapies for chronic low back pain. Mannion AF, Muntener M, Taimela S, Dvorak J. Schulthess Clinic, Zurich, Switzerland. afm@kws.ch

NSAR-Therapie

Die orale Therapie ist 1. Wahl

- Paracetamol hat bei Kurzzeitanwendung kaum Magen- und Nierenrisiken und sollte primär versucht werden.
- NSAR mit kurzer HWZ haben ein deutlich geringeres Magen-Risiko (Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen)
- Diclofenac bietet sich mit relativ günstiger Nutzen – Risiko – Relation als Universalmittel an, Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko wegen der höheren Inzidenz von vaskulären Ereignissen (Faktor 1.4) Alternative Naproxen
- Naproxen Risiko für Nieren und Herzinsuffizienz (KI: GRF <20ml/min)
- Ibuprofen ist besser magenverträglich als Diclofenac und Naproxen, sollte aber Patienten, die eine Indikation für Plättchenaggregationshemmer haben nicht verordnet werden. (blockiert die plättchenaggregationshemmende Wirkung von ASS)
- COX 2 selektive NSAR sollten wegen des 4-fach erhöhten kardiovaskulären Risikos grundsätzlich nicht verordnet werden

Parenterale Gabe von NSAR

Die intramuskuläre Injektion von NSAR bietet keine Vorteile gegenüber der oralen oder rektalen Applikation, da gastrointestinale Nebenwirkungen nicht durch den Kontakt Medikament – Magen sondern über die Hemmung der Prostaglandin COX-1 - gesteuerten Magenschleimproduktion erfolgen.

Nach parenteraler Anwendung von Diclofenac und anderen NSAR besteht eine besondere Gefährdung durch Schockreaktionen (vgl. a-t 11 [1994], 109) 1 [1989]), Die i.m.-Injektion kann zudem mit Nervenschäden, versehentlicher intrarterieller Injektion, Hämatomen, Nekrosen, Abszessen und Sepsis einhergehen (a-t 9 [1995], 95). Daher lässt sich auch die einmalige Injektion zur Therapieeinleitung, (nach vorheriger Aufklärung, über die Risiken) nur rechtfertigen, wenn die Einnahme nicht möglich ist (z.B. bei Erbrechen) oder vom Patienten abgelehnt wird. Es empfiehlt sich, schriftlich zu dokumentieren, warum man vom Behandlungsstandard abweicht. Ein Notfallbesteck soll bereitstehen. Der Patient ist nach der Injektion mindestens eine Stunde zu überwachen (ECKARDT, A. et al.: Akt. Rheumatol. 22 [1997], 117/ati d).

Allergierisiko

Neben den gastrointestinalen Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung. Die Applikationsart spielt eine wesentliche Rolle für die Sensibilisierungshäufigkeit: Das Risiko einer Allergieentstehung nimmt mit folgender Reihenfolge zu: **oral < intravenös < intramuskulär < subkutan < topisch!**

Quelle: Johannes Ring (1988) Angewandte Allergologie S.213 WMV-Verlag

 **NSAR nicht intramuskulär, parenterale Gabe als Infusion nur kurzzeitig in Ausnahmefällen, die orale Therapie ist 1. Wahl,**

NSAR & Niere

Prostaglandin führt am Vas afferens des Glomerulums zur Vasodilatation und steigert dadurch die glomeruläre Filtrationsrate. Angiotensin II verengt das Vas efferens des Glomerulums, und steigert so den Filtrationsdruck im Glomerulum,. Bei Patienten die wegen einer Hypertonie oder Herzinsuffizienz einen ACE-Hemmer einnehmen, führt die zusätzliche Gabe von 50 mg

Diclofenac zu einem 40%igen Rückgang der glomerulären Filtration, unter niedrig dosiertem ASS (100mg) tritt dieser Effekt nicht ein. Bei herzinsuffizienten Patienten mit einer eingeschränkter Nierenfunktion kann NSAR-Gabe die Herzinsuffizienz verschlechtern oder Nierenversagen auslösen. Das Risiko der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz erhöht sich um den Faktor 6!

Metamizol (Novalgin®)

- 🤡 **Metamizol: bewirkt wie die anderen NSAR eine reversible Hemmung der Cyclooxygenase, hat also keine Vorteile hinsichtlich der Nierenfunktion und Ulcusrisiko. Als einziges Nichtopioid wirkt es darüber hinaus krampflösend, sodass es zu Kolikbehandlung eingesetzt werden kann. Die Indikation ist auf schwere, mit anderen NSAR nicht beherrschbare, perioperative Schmerzzustände und nur kurzfristige Anwendung eingeschränkt. Die parenterale Kombination mit Butylsopolamin Buscopan compositum® ist wegen hoher Raten von Anaphylaxie und nicht mehr beherrschbaren Blutdruckabfällen nicht mehr zugelassen. Wegen des Agranulozytoserisikos von 1 pro 1439 Anwendungen (Letalität 23%) und Fallberichten von irreversiblen hämolytisch-urämischem Syndrom, thrombotisch-thrombopenische Purpura, Vaskulitis Kapillaritis, Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom und anaphylaktischem Schock nach Metamizol ist die Indikation auf schwere Schmerzzustände eingeschränkt. Trotzdem wird das Mittel in manchen Abteilungen weiterhin großzügig verschrieben. Viele Patienten erhalten die 250ml-Anstaltspackung als Dauerverschreibung. Das Problem ist mangels Einsicht der Verschreiber wohl nur durch ein generelles Verbot zu lösen.**

Metamizol ist in Industrieländern mit funktionierender Arzneimittelüberwachung wie den USA oder Schweden nicht erhältlich.

RENAISSANCE FÜR METAMIZOL (NOVALGIN U.A.)?

Leserbrief an at: In einer Diskussion mit Ärzten in einem Prüfungsausschuß für Verordnungsweise wurde mitgeteilt, dass Metamizol ein probates Mittel für die erste Stufe der Schmerztherapie (Nichtopioid-Analgetika) sei. Auf meine Entgegnung, dass das BGA diesen Wirkstoff u.a. aus Gründen der Nebenwirkungen unter Verschreibungspflicht gestellt hat und die Zulassung für Kombinationsarzneimittel mit Metamizol widerrufen hat, wurde auf internationale Schmerzsymposien verwiesen, auf denen sehr wohl der Einsatz von Metamizol propagiert würde und der daher durchaus gerechtfertigt sei...

Die Durchsicht diverser Arbeiten bezüglich der Einstufung von Metamizol in das Stufenschema der Schmerztherapie erstaunt mich sehr, da fast überall Metamizol ungeniert an erster Stelle genannt wird, die Risiken eher heruntergespielt werden und auch ansonsten wenig auf die Problematik dieses Arzneistoffes hingewiesen wird. Außerdem waren die den Veröffentlichungen aktuellen Datums zugrundegelegten Quellen z.T. schon recht alt, und auch die Boston-Studie wird immer wieder gern zitiert.

F.
AOK-Landesverband

WOYKE

(Apothekerin)
Niedersachsen

Antwort Arzneitelegramm: Die angebliche Renaissance für Metamizol (NOVALGIN u.a.) stützt sich auf Werbung mittels gesponserter Symposien und Publikationen sowie auf Geringschätzung von Risiken durch Ärzte, die nur auf den zweifellos gegebenen analgetischen Effekt schauen, keineswegs aber auf entlastende Daten. Metamizol löst häufiger als andere Arzneimittel schwere immunogene Erkrankungen aus:

Agranulozytose, Thrombopenie, hämolytische Anämie: Die Angabe der Agranulozytose-Häufigkeit in der "Boston-Studie" mit 1,1 Ereignissen auf 1 Million Behandlungen bei Einnahmedauer von 7 Tagen¹ bagatellisiert die tatsächliche Gefährdung. Wie auf der Anhörung des Bundesgesundheitsamtes (BGA) im September 1986 klar wurde, verbirgt sich dahinter eine Häufigkeit von etwa einer Agranulozytose pro 20.000 Behandlungen (s. auch a-t 9 [1986], 82).² Wie die hämolytische Anämie beruht auch die Thrombozytopenie auf einer immunogenen peripheren Lyse von Thrombozyten und tritt deshalb oft unter dem Bild einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura in Erscheinung.

Schockreaktionen: Sehr häufig handelt es sich nicht um eine anaphylaktische Reaktion, sondern um eine Vaskulitis oder Kapillaritis (Vaskulitis-Typ der Schockreaktion), bei der sich die immunogene Zerstörung der Gefäßendothelien auch langsam, über Stunden entwickeln kann. Der Blutdruck fällt zunehmend ab und läßt sich durch Flüssigkeitersatz nicht auffangen. Diese Schockform spricht auf Katecholamine nicht oder unzureichend an und geht mit einer hohen Sterblichkeit einher. Fallmeldungen zum Vaskulitis-Typ der Schockreaktion sind wesentlich häufiger als für Agranulozytosen (vgl. a-t 11 [1986], 106).

MOSCHCOWITZ-Syndrom, STEVENS-JOHNSON-Syndrom, LYELL-Syndrom: Beim MOSCHCOWITZ-Syndrom handelt es sich um eine Vaskulitis in Kombination mit einer Thrombozytopenie. Diese stets lebensbedrohliche Reaktion kann nach postoperativer Anwendung von Metamizol zu unstillbaren Blutungen aus den Operationswunden führen, wahrscheinlich, weil infolge der Kapillaritis die für die Blutstillung wichtige Endothelzellen-Kontraktion fehlt. Auch das Syndrom der verbrühten Haut (LYELL-Syndrom) und das STEVENS-JOHNSON-Syndrom kommen unter Metamizol vor.

Andere Organschädigungen: Schon 1981 hatte das BGA in einer Anhörung auf schwere Schädigungen von Nieren, Leber oder Lunge unter Metamizol hingewiesen, die sich z.T. als Organmanifestationen der immunogenen Vaskulitis/Kapillaritis deuten lassen. Zu diesem Schädigungstyp gehören auch Pleuritis, Alveolitis u.a. Quelle a-t 1993; Nr.11: 125-6

Aus dem Arzneimittelbrief:

Die Bostonstudie: In den Jahren 1986 und 1987 gab es in Deutschland eine große Diskussion zu diesem Thema. Die sog. Boston-Studie war erschienen (1), an der mehr als 300 Kliniken teilgenommen hatten. Die Datenverarbeitung erfolgte in Boston. Die Hoechst AG war der Sponsor. 221 im Krankenhaus behandelte Patienten mit Agranulozytose wurden mit 1425 Kontroll-Patienten verglichen. In einem ziemlich schwierigen Verfahren errechnete sich insgesamt eine Häufigkeit von 6,2 Agranulozytosen pro 1 Mio. Einwohner/Jahr mit großen lokalen Unterschieden. Bei Einnahme von Metamizol (Novalgin u.a.) betrug das Exzeßrisiko (nur) 1,1/Mio./Woche (2). Diese Studie führte dazu, daß Metamizol in Schweden wieder zugelassen wurde. Im März 1974 war es vom Markt genommen worden, weil aus den früheren

Erhebungen viel höhere Inzidenzen von UAW berechnet worden waren. In Großbritannien war es daher niemals zugelassen worden und wird bis heute nicht eingesetzt. In anderen Ländern wird es sehr häufig verwandt, speziell im Fernen Osten, Afrika und Lateinamerika. In Deutschland ist es seit Anfang der 90er Jahre rezeptpflichtig, wird aber nach dem Arzneiverordnungs-Report 2001 doch recht häufig eingesetzt (5,6 Mio. Verordnungen, 55 Mio. DM Umsatz).

1999 wurde Metamizol in Schweden wieder aus dem Handel genommen. Begründet wurde dieser Schritt mit Nebenwirkungsmeldungen, die bei der schwedischen Arzneimittelbehörde eingegangen waren. Die Zahlen wurden jetzt veröffentlicht (3).

Schweden verfügt über eine ausgefeilte Arzneimittelstatistik. Mit einem Barcode-System können die Verordnungen gezählt und einzelnen Patienten zugeordnet werden. UAW-Meldungen für ungewöhnliche oder ernsthafte Ereignisse sind zwingend. Jeder einzelne Fall wird sorgfältig analysiert und nach vorher festgelegten Kriterien in die Gruppen: Zusammenhang wahrscheinlich oder nicht auszuschließen, unwahrscheinlich oder auszuschließen eingeteilt. Die Fälle der ersten beiden Gruppen werden gezählt. Auch die Anamnesen der Patienten werden berücksichtigt, um Risikofaktoren erkennen zu können.

Zwischen 1966 und 1974, dem Jahr der ersten Rücknahme vom Markt, waren 50 Patienten mit ernstzunehmenden UAW von Metamizol auf das Blutbild registriert worden. In den darauffolgenden 15 Jahren ohne Zulassung wurden zwei Patienten mit Agranulozytose gesehen; beide hatten das Medikament im Ausland gekauft. Von 1995 bis 1999 wurden 14 Fälle gesehen. Die Letalität war insgesamt 23%. Die Sterbefälle beschränkten sich allerdings auf den Zeitraum bis 1994. Die Patienten mit der UAW waren zuvor ziemlich lange behandelt worden, nämlich im Mittel 14 Tage. Insgesamt zeigte sich, dass die Inzidenz mit der Dauer der Therapie zunahm. Neutropenie wurde bei 8% der Patienten beobachtet, Agranulozytose bei 79% und der Befall von zwei oder sogar drei hämatopoetischen Zellreihen bei 14%.

Bei 36% der Patienten gab es Risikofaktoren, wie z.B. gleichzeitige Einnahme mit anderen potentiell gefährlichen Substanzen, frühere Allergien oder auch familiäre Häufung von Allergien.

Bei insgesamt 10892 Verordnungen von 1995 bis 1999 konnte auf diese Weise errechnet werden, daß es auf 1439 Verordnungen einen Fall von bedrohlichen Blutbildveränderungen gab (Konfidenzintervall: 850-4684).

Patienten, die Metamizol im Krankenhaus erhielten, wurden nicht erfasst. Dadurch wäre die Inzidenz der UAW möglicherweise noch gestiegen. In der Boston-Studie andererseits wurden nur im Krankenhaus behandelte Patienten mit Agranulozytose erfasst, also nicht die, die vorher an einer UAW von Metamizol gestorben oder wegen einer UAW nicht eingewiesen worden waren. Dadurch allein ist die Nebenwirkungsrate hier wahrscheinlich eher zu niedrig gemessen worden; andererseits mag sie in Schweden besonders hoch gewesen sein, weil es dort 20 Jahre kein Metamizol gegeben hatte oder weil die Schweden genetisch zu besonderer Empfindlichkeit prädisponiert sind. Auch die Definition der "Fälle" wich in beiden Studien voneinander ab. In der Boston-Studie wurden nur symptomatische Patienten gezählt, d.h. solche, die Fieber wegen Agranulozytose bekommen hatten, nicht solche, die wegen Fieber Metamizol eingenommen hatten und dann möglicherweise eine Leukopenie entwickelten, die aber ohne Symptome blieb.

Fazit: Bei einer unabhängigen pharmakoepidemiologischen Untersuchung in Schweden hat sich dort ein höheres Risiko gefunden, eine bedrohliche Störung des weißen Blutbilds nach der Einnahme von Metamizol zu entwickeln als zur Zeit angenommen wird (1 pro 1439 Verordnungen). Nach der sog. Boston-Studie aus dem Jahre 1986 war ein Exzessrisiko von 1,1/1 Mio. Anwender pro Woche abgeleitet worden. In Schweden ist Metamizol im Jahre 1999 wieder aus dem Handel genommen worden. Auch in Deutschland sollte es sehr restriktiv verwendet werden, z.B. im Rahmen der Schmerztherapie bei Tumorpatienten.

Literatur:

1. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: JAMA 1986, 256, 1749.
2. AMB 1987, 21, 5.
3. Hedenmalm, K., und Spigset, O.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002, 58, 265.

Quelle: www.der-arzneimittelbrief.de/Jahrgang 2003

M. Piriformis Syndrom

Das Piriformis-Syndrom wird oftmals mit einer Bandscheibenproblematik verwechselt, da sich die Symptomatik leicht mit einer Wurzelreizung des Nervus ischiadicus verwechseln lässt.

mögliche Ursachen:

- langes einseitiges Sitzen (Computerarbeit, Autofahren)
- Geldtasche in der Gesäßtasche
- Überanstrengung (vor allem vornübergebeugte Haltung)
- Heben schwerer Gegenstände aus der Grätsche heraus

Symptome:

- dumpfer Schmerz in der Mitte des Gesäßes.
- Schmerzausstrahlung entlang des Ischias-Nerven in das Bein ohne radiculäre Zuordenbarkeit
- Außenrotationsschmerz
- Verstärkung nach Belastung
- Hutschmerz
- Druckschmerz am M. piriformis
- Das Piriformis-Syndrom trifft oft dann zu, wenn keine eindeutige Ursache für „Ischiasschmerzen“ diagnostiziert werden kann. Der Ischiasnerv verlässt in Höhe des Gesäßes das Becken, läuft auf die Rückseite des Oberschenkels und schickt seine Äste schließlich bis in die Fußspitzen. An der Austrittsstelle zieht der Nerv unmittelbar unterhalb des Musculus piriformis durch eine knöcherne Öffnung des Beckens.. Die Ursache der Nervenkompression ist die Verkürzung des Muskels, dazu neigt der M. piriformis unter Belastung. Quelle:Wikipedia

Beinschmerz bei Vertebrostenose

Wegen des chronischen Verlaufes wird die Vertebrostenose oft nicht erkannt, sie betrifft vorwiegend ältere Patienten, bei jüngeren kann sie nach Bandscheiben-OP auftreten. Die Beschwerden bestehen schon seit Monaten, im Liegen sind die Patienten meist lange Zeit ohne Schmerzen, berichten, dass sie nicht mehr lange stehen können, dabei kommt es zu ziehenden Schmerzen meist auch mit Störungen der Tiefensensibilität in den Beinen beidseits. Als Symptom wird ein wackeliges Gefühl auf den Beinen und Unfähigkeit auf einen Bein zu stehen angegeben, aber schon wenn sie beim Abwärtsgehen mit den Fingerspitzen Kontakt zur Wand o. ä. hätten, seien sie sicherer. Häufig wird auch von brennenden Beinschmerzen nach kurzer Gehstrecke berichtet, ähnlich der Symptomatik einer arteriellen Durchblutungsstörung. Während aber bei der paVK das Wadenbrennen bergauf rascher entsteht und beim Stehenbleiben besser wird, ist die Claudikatio bei der Vertebrostenose beim Abwärtsgehen schlimmer, und bessert sich durch Stehenbleiben nicht. Manche Patienten berichten auf genaues Nachfragen, dass sie sich, wenn keine Sitzmöglichkeit besteht, vornübergebeugt auf einen Zaun o.ä. stützen, dadurch werde es auch wieder besser.

Diagnostik: Röntgen, CT, „FRomberg“

Konservative Therapie

Neben der klassischen Schmerztherapie eignet sich zur konservativen Behandlung die epidurale Infiltration. Über die Wirksamkeit gehen die Meinungen auseinander, vielfach wird nur eine Besserung für ein Monat angenommen, Papagelopoulos et al. 2001 fanden 2 Jahre

nach der epiduralen Infiltration noch 68% beschwerdefrei und 12% gebessert. Indiziert ist die Infiltration besonders bei älteren Patienten mit hohem OP-Risiko. Streng steriles Arbeiten und Beherrschung der Technik sind Voraussetzung. Neben Orthopäden und Neurochirurgen beherrschen die Schmerzambulanzen der Anästhesie diese Technik. Die Risiken sind bei korrekter Anwendung eher gering, in seltenen Fällen kommt es zu Kopfschmerzen nach epiduraler Infiltration, typisch ist, dass sich die Kopfschmerzen im Liegen bessern, Therapie: Bettruhe und Mexalen b.B. Versehentliche intradurale Injektion kann eine chemische Meningitis verursachen, ist aber auf Grund der geringen Dicke der Dura von 1mm sehr selten.. Versehentliche intrathekale Injektion scheint ungefährlich.¹⁵

Operative Therapie

In schweren progredienten Fällen ist eine neurochirurgische Dekompression der Vertebrostenose erforderlich. Die OP ist ein elektiver Eingriff, kann die bereits entstandenen neurologischen Ausfälle nicht rückgängig machen, die Indikation sollte daher rechtzeitig gestellt werden, Rezidive sind möglich.

¹⁵Corticoide in Klinik und Praxis Von Hanns Kaiser; Hans K. Kley

Beinschmerz bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK)

Symptome

Leicht – ziehende bis sehr starke krampfartige Schmerzen in der Wade (am häufigsten!) oder Oberschenkel oder Gesäßmuskulatur, im fortgeschrittenen Stadium kalte, pulslose, cyanotische Areale bis hin zu schwarzen, nekrotischen Gewebsteilen

Ursache eingeschränkte Blutversorgung (Artherosklerose, Vasculitis, arterielle Embolie)

Diagnostik

- Anamnese: Beginn der Wadenschmerzen bei Belastung, Aufwärtsgehen, Stiegensteigen, bis hin zum Gehen in der Ebene bis Ruheschmerz (claudicatio intermittens?)
- Pulse palpieren: poplitea, dorsalis pedis (Seitenvergleich!). Palpabel?
- Auskultieren: Arteriae femorales im Leistenkanal und Aorta abdominalis
- (Stenosegeräusche?)
- Blutdruck messen. Systolischer Blutdruck (Manschette über der Wadenmuskulatur, Pulskontrolle – wenn möglich mit Doppler – dann am Oberarm / A. brachialis
- RR systolisch Bein : RR systolisch Arm kleiner 1.0 = paVK, kleiner 0,8 = Gefahr!
- Anamnese: wie weit können Sie im Ebenen gehen bevor Wadenschmerzen auftreten? Risikofaktoren Diabetes? Hypertonie? Fettstoffwechselstörung? Nikotin?
- Ratschoftest, ev. Laufband

Zusatzdiagnostik „ABC“ (primär nicht obligatorisch)

- a-**A**nämie verstärkte Symptomatik - Blutbild
- b-**B**lutzucker
- c-**C**PK

Cave: Bei der Abklärung immer an Erkrankung der übrigen arteriellen Gefäße denken und entsprechend abklären (KHK, Hirngefäße, Nierengefäße, Aorta)

Stadieneinteilung

- I keine subjektiven Beschwerden
- IIa Wadenschmerzen bei Belastung über 200 Meter in der Ebene
- IIb Wadenschmerzen bei Belastung unter 100 Meter in der Ebene
- III Schmerzen in Ruhe, nächtlich, Kältegefühl
- IV Nekrosen, Ulzera, Gangrän

Therapeutische Möglichkeiten in der Primärmedizin

Warm halten, warmes, weiches und trockenes Schuhwerk, im Liegen Beine tiefer als Oberkörper lagern, keine Kompressionsstrümpfe, Bewegungstraining bis zur Schmerzgrenze, Thrombozytenaggregationshemmer, Behandlung von Primär- und Begleiterkrankungen. Facharztkontakt ab Stad. IIb.

Akuter Gefäßverschluss = Notfalltransport in ein Zentrum!

Infusion zur Schmerzstillung und Schockbehandlung, Bein ruhig stellen, weich lagern, kühlen, Thrombozytenaggregationshemmer, ev. Lyse

🧐 Knie-Status

- Anamnese
- Beweglichkeit
- Beinachse
- Erguß / Entzündung
- Seitenbänder siehe Bild ►
- Kreuzbänder Schublade / Lachmann
- Hüftbeugung - Drehmann-Zeichen
- Innenrotation Hüfte
- 4-er-Zeichen
- 50+ Klopfschmerz medialer Femurkondyl



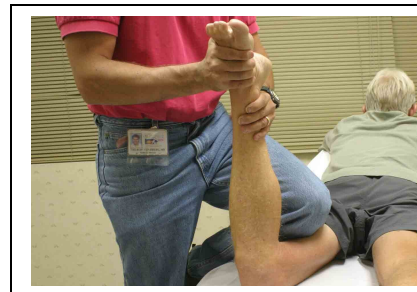
Obiges Schema berücksichtigt auch einige seltene orthopädische Erkrankungen

- 4-6a positives 4er-Zeichen, Symptome dauern max. 2-3d, Coxitis fugax?
- 6-9a positives 4er-Zeichen Hüftgelenksbeschwerden strahlen häufig in den Oberschenkel aus und werden beim Arzt häufig als Knieschmerzen vorgestellt. Deshalb sollte bei jedem Beinschmerz das 4-er-Zeichen routinemäßig geprüft werden! DD zur Coxitis fugax oft primär schwierig, Dauer >2-3 Tage: V.a. M. Perthes (idiopathische kindliche Hüftkopfnekrose). bei V.a. M. Perthes Röntgen-Kontrolle nach 6 Wochen nicht vergessen, in frühen Bildern oft falsch negativer Befund!
- Klassisch 9-12jährige adipöse Buben mit Hypogonadismus, positives Drehmann-Zeichen : Hüftbeugung führt zum Ausweichen in Abduktion und Außenrotation und positives Trendelenburg-Zeichen: typisches Hüft-Hinken mit Verlagerung des Oberkörpers nach lateral bei Belastung der erkrankten Seite, Hüftkopfeophysenlösung? In der AM extrem seltene Erkrankung.
- >50a Klopfschmerz med. Femurkondyl M. Ahlbäck? Aseptische Knochennekrose des medialen Femurkondyl's? Diagnose: MRT

🧐 Meniskuszeichen

Böhler-Zeichen

Ab- oder Adduktionsschmerz bei gleichzeitigem Daumendruck auf den Meniskus



Steinmann-Zeichen 1 Bild ►

Patient auf dem Bauch liegend, Knie rechtwinklig gebeugt

- Innendrehung der Tibia verursacht Schmerzen am lateralen Gelenkspalt bei lateraler Meniskusläsion
- Aussendrehung der Tibia verursacht Schmerzen am medialen Gelenkspalt bei medialer Meniskusläsion

Steinmann-Zeichen 2

Schmerz am Gelenkspalt wandert bei zunehmender Beugung von vorne nach hinten.

Stellenwert von NSAR bei Kniearthrose

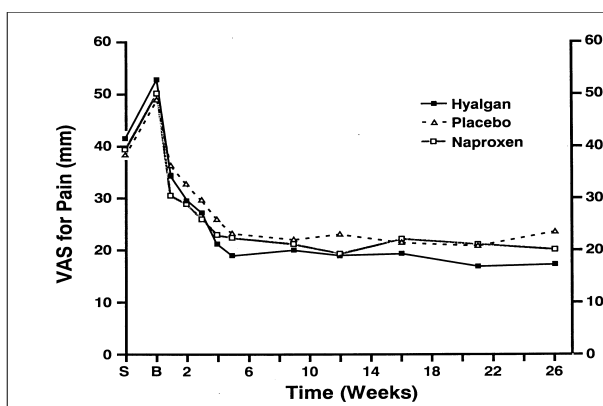
🤡 **Orale NSAR-Behandlung verringert bei Kniearthrosen die chronischen Schmerzen nicht relevant, birgt aber große Behandlungsrisiken. Bei Kniearthrose kann mit einer topischen Therapie begonnen werden, die Wirkung ist vergleichbar mit oraler Anwendung, aber sehr gering.**

Empfehlung: Wenn vertretbar, ist bei schmerzhafter Kniearthrose ein operatives Vorgehen anzustreben (dies gilt wohl auch für Hüftarthrose, Omarthrose und Vertebrostenose), Verzicht auf NSAR-Dauer-Anwendung, ev. Ausweichen auf Paracetamol. Die vielfach in dieser Indikation propagierten schwachen Opioide haben z.T. schwerwiegende Interaktionen mit anderen Stoffklassen, 📖 Überprüfung mit einem Interaktionsprogramm.

60- oder 70-Jährigen Patienten mit Knie- oder Hüftarthrose wird meist bei Auftreten von nächtlichem Ruheschmerz die Indikation zum Gelenkersatz (TEP) gestellt. Die Komorbidität ist in dieser Altersgruppe meist nicht so ausgeprägt, sodass sich eine Behandlung mit NSAR als Alternative auf eine gewisse Dauer anzubieten scheint. Bei hochbetagten Patienten wird die Entscheidung oft noch schwieriger, es ist das OP-Risiko zu groß - andererseits sind gerade bei diesen Patienten NSAR mit besonders hohen Risiken verbunden. Nur ein Beispiel von vielen: die Wahrscheinlichkeit einer stationären Aufnahme wegen akuter kardialer Dekompensation erhöht sich unter Einnahme von NSAR auf das sechsfache. Die Risiken von NSAR sind also bekannt, hier soll der Nutzen beleuchtet werden:

🤡 **Nur 9% Schmerzreduktion durch NSAR-Behandlung**

Im Allgemeinen wird eine 30% Reduktion bei chronischen Schmerzen als klinisch relevant erachtet. Der systematische Review von Bjordal 2004 findet in 23 Studien mit 10.845 Kniearthrose-Patienten eine Verringerung der Schmerzintensität von 15.6%. Werden Studien mit minimal erforderlicher Ansprechrate ausgeschlossen, so ist das Resultat nur mehr ca. 9%, somit zeigte die Behandlung mit NSAR keine klinische Signifikanz.



Diese dreiarmlige Studie vergleicht das orale NSAR Naproxen mit einer intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure. Als Placebo wurde physiologische Kochsalzlösung intraartikulär gespritzt. Die anfängliche Verschlechterung geht auf das Absetzen von Paracetamol zurück.

Schmerzintensität auf der 100mm visuellen Analogskala nach 26 Wochen: Placebo 22mm, Naproxen 20mm, Hyalgan 18mm, statistisch signifikant, aber klinisch irrelevant!

Resorption von NSAR-Salben

Nach topischer Applikation von 2.5g Voltaren Emulgel pro 500cm² Haut werden etwa 6% der Diclofenacosis resorbiert. Durch Okklusionsverband während 10 Stunden erhöht sich die Resorption um das 3fache (Herstellerangaben im Austria – Codex 2003/4).

Die im Gewebe gefundenen Konzentrationen hängen wesentlich von den Diffusionsstrecken ab, so sind in oberflächennahen Geweben, z.B. im Bereich der Fingergelenke hohe Konzentrationen gefunden worden. Ebenso wurden im Bereich des Kniegelenkes deutlich höhere Diclofenacspiegel in der Haut und in der Muskulatur als im Plasma gemessen, während die Konzentration in der Synovia dem Plasmaspiegel entsprach und auch keine Unterschiede zwischen behandeltem und kontralateralem Kniegelenk bestanden. Somit eignet sich die topische Anwendung am Knie für Reizzustände des Seitenbandes, aber nicht für Meniskusläsionen oder Gonarthrose. (Rainer H. Böger, Gerhard Schmidt (2003) Anrheumatika und Antiphlogistika. S.: 318 Arzneiverordnungsreport 2003Springer)

In tiefen Strukturen wie Hüftgelenk oder Wirbelsäule ist bei topischer Anwendung von NSAR lediglich 1% Wirkstoffkonzentration im Vergleich zur oralen zu erwarten. (Austria – Codex 2003/4 Herstellerangaben Voltaren Emulgel)

 **Topische Anwendung ist nur gerechtfertigt, wenn die zu behandelnde Struktur in „Reichweite“ der Salbe liegt, wegen der Risiken der Allergisierung sollte man Patienten von der beliebten Salbenanwendung bei Hüftgelenksbeschwerden o.ä. (1% Wirkung im Vergleich zu oraler Therapie) abraten!**

Wenn mit oraler Therapie nicht das Auslangen gefunden werden kann, ist die Infusionsbehandlung indiziert. I.m. Injektionen sind demgegenüber mit höheren Risiken behaftet, s.o.

Sind topische NSAR am Knie eine Alternative?

2008 wurden in 26 Allgemeinpraxen in GB topische versus orale Anwendung von NSAR (vorzugsweise Ibuprofen) in 2 unterschiedlichen Studiendesigns geprüft. Die Patienten konnten entscheiden, ob sie an einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) teilnehmen, und damit zufällig einer Behandlungsgruppe zugewiesen werden (n=282), eine Verblindung wird nicht angegeben, oder ob sie in der Präferenzstudie selbst zwischen topischer Anwendung oder oraler Therapie wählen können. Von den Teilnehmern des Präferenzarmes (n=303) entschieden sich 3/4 für die Salbe.

Resultate:

nach 12 Monaten konnte in keinem der beiden Arme ein Unterschied von Schmerz oder Bewegungseinschränkung festgestellt werden

nach 24 Monaten konnte in der RCT eine knapp signifikante Besserung der Schmerzen von 6,95% (95%CI 0-12) zu Gunsten der oralen Therapie gefunden werden, dieser kleine Unterschied ist klinisch aber nicht relevant.

UAW: bei oraler Therapie waren 9% mehr respiratorische NW (95%CI 2-17), die Kreatinin-Clearance war um 3,7ml (95%CI 0,9-6,5) verschlechtert.

Kommentar: Anne Spaar vom Hortenzentrum interpretiert die Arbeit wie folgt: "Das Studiendesign versucht der Situation in der Praxis nahe zu kommen, indem Patienten die Einnahmeform aussuchen können. Die Konsequenz aus den Studien ist, dass mit einer topischen Therapie begonnen werden kann, und bei Bedarf immer noch auf eine orale Therapie umgestellt werden kann." www.evimed.ch Journal Club" Diese Arbeit zeigt an einem täglichen Problem, dass es neben der Fach-Medizinischen Forschung auch Bedarf für Studien aus der Allgemeinpraxis gibt.

Bone Bruise

Symptomatik

Anhaltende Schmerzen nach einem mäßig starken Trauma der Extremität, im Röntgenbild zeigt sich keine knöcherne Verletzung, keine direkten oder indirekten Hinweise auf Bandinstabilitäten, die Distorsionsschwellung klingt ab, aber der Schmerz bleibt. Keine nächtlichen Schmerzen, Schmerzzunahme unter (axialer) Belastung, keine, oder nur geringe Schwellung, keine Rötung oder Erwärmung. Schmerzmittel helfen oft nicht, am ehesten Eis und Entlastung.

Diagnostik

Röntgenbild sowohl in der Frühphase als auch später stumm,

Szintigraphie: stark anreichernd, unspezifisch

MRT: wenn im vom Patienten genau erfragten Hauptschmerzgebiet im MRT die ödematösen Areale liegen, ist die Diagnose wahrscheinlich. Gute Darstellung des Knochenmarködems und Verlaufsbeobachtung möglich

Differentialdiagnose

Besonders wenn distale Extremitäten betroffen sind: Sudeck'schesche Erkrankung (Frühform)

Das 3-phasen Szintigramm zeigt beim Bone-Bruise eine frühe Anflutung

Die Differentialdiagnose zu einer frühen Osteochondrosis dissecans ist oft schwierig, da diese im Frühstadium auch nur ein Ödem aufweist > Röntgen Verlaufskontrollen!

Hauptlokalisationen

Jeder Knochen mit einem spongiösen Abschnitt kann prinzipiell betroffen sein, häufig Mittelfuß, Fußwurzel, Tibiakopf, Femurkondylen, distaler Humerus und proximaler Unterarm

Therapie

Bewährt: Entlastung und MRT Verlaufskontrollen, Eis, Schuhzurichtung, Schmerztherapieversuch

Fraglich: „Sudeck-Therapie“ mit Calcitonin, Briede-Bohrung, Ilomedin

in Diskussion: Hyperbare O₂-Kompressionskammerbehandlung. Druckkammerzentrum Heidelberg: 86% der Patienten mit M. Ahlbäck waren nach 10 Sitzungen beschwerdefrei. Da das Kernspinbild von der Frühform des M. Ahlbäck nicht zu unterscheiden ist, erhofft man sich hier ähnliche Ergebnisse (Roimont, J.V.; Caisson, 17, 23)

Krankheitsdauer

„Nicht absehbar“ Schmerzbesserung ist ein gutes Indiz. Beobachtete Verläufe: 3 – 18 Monate, Problem der MRT Verlaufskontrollen: Nach dem Verschwinden des Ödem können die Schmerzen noch etwa 3 Wochen erheblich sein.

Prognose

bei mäßigen Ödemen gut, bei starken Ödemen in Einzelfällen später Arthrosen¹⁶

¹⁶http://www.bergmannsheil.de/uploads/media/Bone_bruise_Dr_Russe.pdf.

M. Sudeck



Definition: Auftreten von vier oder mehr Symptomen nach Fraktur:

Unerklärlicher, diffuser Schmerz, der nicht in einem normalen Bezug mit der Fraktur steht.

Differenz der Hauttemperatur zur Gegenseite

Differenz der Hautfarbe im Vergleich zur Gegenseite

Diffuses Ödem

Bewegungseinschränkung, die nicht mit dem normalen Heilungsverlauf in Einklang steht

Auftreten und Verstärkung dieser Symptome nach Aktivität

prädiktive Faktoren

Morbus Sudeck wird meist bei Hand und Fußverletzungen beobachtet, der Schweregrad der Fraktur und Schmerzen im Gips gelten als prädiktive Faktoren, M. Sudeck soll laut Literatur häufiger bei Frauen auftreten.

Ätiologie

weitgehend unbekannt

Therapie

keine der empfohlenen Therapien kann überzeugen: Calcitonin, Steroide und β -Blocker

Prävention

Im Niederländischen Spital in Beverwijk wurden 123 Patienten mit Handgelenksfrakturen in einer doppelblinden RCT durch 50 Tage mit 1x500mg Vitamin C versus Placebo behandelt.

Resultat:

M. Sudeck, Diagnosestellung nach obigen Kriterien Vitamin C 7% Placebo 22%

RRR 66% (95%CI 2-88) NNT 7(95%CI 4-52)

Diskussion:

Die hohe Inzidenz von 22% überrascht, damit wurde bei einer eher geringen Fallzahl von je 60 Probanden Signifikanzniveau knapp erreicht, die errechneten relativ niedere NNT von 7 und die geringen Kosten und Risiken sollten Anlass für eine größere Untersuchung sein

Fazit:

Bei schmerzhaften Frakturen der distalen Extremitäten scheint die prophylaktische Gabe von täglich 500mg Vitamin C sinnvoll, bis zum Vorliegen von Studien mit größeren Fallzahlen lässt sich ein Zufallsresultat nicht ausreichend sicher ausschließen. Wäre ein schönes Projekt für das KPJ

Morbus Ahlbäck

Beim Morbus Ahlbäck handelt es sich um eine Durchblutungsstörung, meist im medialen Epikondylus des Kniegelenks. Betroffen sind in der Regel Frauen über dem 60. Lebensjahr.

Ursache des Morbus Ahlbäck

Die genauen Ursachen für den Morbus Ahlbäck sind nicht bekannt. Man vermutet Durchblutungsstörungen im Knochengewebe. Die aseptische Knochennekrose ist einen

Knocheninfarkt ohne Vorhandensein einer Infektion. Bei älteren Patienten tritt fallweise nach arthroskopische Eingriffen im Kniegelenk ein M. Ahlbäck auf, es ist jedoch umstritten ob hier ein ursächlicher Zusammenhang besteht. Unter Umständen führen auch die Beschwerden des M- Ahlbäck, der in frühen Röntgen und MR-Bildern nicht zu sehen ist, zur Arthroskopie.

Diagnose des Morbus Ahlbäck

Häufig kommen die Patientinnen wegen starken Schmerzen mit Bewegungseinschränkungen, aber auch mit Ruheschmerzen, zum Arzt. Insbesondere werden starke Belastungsschmerzen geschildert. Arthrosen führen zu Anlaufbeschwerden, Entzündungen und die Knochennekrose hingegen auch zu Belastungsschmerzen. Unfälle sind in der Vorgeschichte meistens nicht bekannt. Die Schmerzen treten plötzlich, ohne besondere Ursache, auf.

Klinische Untersuchung bei Morbus Ahlbäck

Bei der körperlichen Untersuchung findet sich beim Morbus Ahlbäck meist ein starker Schmerz im inneren Kniegelenkbereich, meist über der Oberschenkelrolle innen. Die Kniegelenkbeweglichkeit ist oft eingeschränkt. Häufig findet man eine O-Beinstellung. Die Gelenkkapsel ist angeschwollen und druckschmerzhaft. In fortgeschrittenen Fällen findet sich eine Ergussbildung im Kniegelenk.

In der Röntgenaufnahme des Kniegelenkes findet man beim Morbus Ahlbäck zu Beginn der Erkrankung oft keine Auffälligkeiten, erst nach etwa 6 Wochen zeigt sich eine Entrundung im Bereich der inneren Oberschenkelrolle, im späteren Verlauf einen Knochendefekt, ggf. auch mit Cystenbildungen.

Die Diagnose wird durch Kernspintomographie gesichert. Sie sollten den Radiologen über evtl. Metallimplantate oder Herzschrittmacher informieren. Bei vorangegangener Arthroskopie oder Gelenkpunktion muss auch an ein Pyarthros, eine lebensgefährliche Komplikation, gedacht werden. Zum Ausschluss einer Arthritis sollten CRP und Harnsäure kontrolliert werden. Bei Gelenkpunktion unbedingt Kultur vom Punktat anlegen.

Therapie des Morbus Ahlbäck

Man sollte primär eine konservative Therapie einleiten. Meist wird der innere Kniegelenkspalt durch eine Schuhaußenranderrhöhung entlastet.

Im frühen Stadium - bei nachweisbarem Knochenmarksödem im MRT noch ohne im Röntgen sichtbare Knöchenerweichung - wirken Ilomedin-Infusionen meist rasch beschwerdelindernd, aber meist bleibt auch so behandelten Patienten eine Operation letztendes nicht erspart. Beim Morbus Ahlbäck muss die Entwicklung der Beschwerden kurzfristig kontrolliert werden. Ist die Durchblutungsstörung rückläufig, kann sich ein Ersatzknorpelgewebe bilden und operative Maßnahmen sind dann nicht notwendig.

Physikalische Therapie bei Morbus Ahlbäck

Diese steht primär nicht im Vordergrund, ev. können vorsichtig entlastende und dehnende Therapien durchgeführt werden, um die schmerzhaft verspannte Muskulatur zu lockern und die Beweglichkeit zu erhalten, auf keinen Fall soll die physikalische Therapie eine zusätzliche Belastung bedeuten.

Operative Behandlung des Morbus Ahlbäck

Sollten sich die Beschwerden beim Morbus Ahlbäck unter der konservativen Therapie nicht bessern oder zeigt sich im Röntgen und ggf. Kernspintomographien ein Fortschreiten der

Erkrankung, werden operative Maßnahmen notwendig.

Beim Morbus Ahlbäck kann versucht werden endoskopisch den Defekt an der Oberschenkelrolle anzubohren (sog. Briede-Bohrung). Damit will man die Gefäßeinsprossung und Bildung von Ersatzknorpel ermöglichen. CAVE: Alle NSAR vermindern durch Hemmung der Prostaglandinsynthese die Gefäßneubildung!

Bei ausgeprägten Veränderungen durch den Morbus Ahlbäck kommt eine Knie-Endoprothese in Frage. Diese wird aber erst nach Stillstand der Knochenveränderungen vorgenommen.

🤖 Rheumatische Erkrankungen auf einen Blick

Gelenksschmerz und zusätzlich:	Verlauf	1. Manifestation	Häufigkeit	denken Sie an	Diagnostik
Schmerzen in: Schulter, Hüfte Ileosakralgelenk Achillessehne Plantaraponeurose Trochanteren Beckenkamm	plötzlich einsetzend, manchmal nächtlicher Schmerzanfall, in Bewegung besser als in Ruhe	Meist 20.-25. Lj nur 5% nach 40. Lj.	Bis 1-2 % m/w: 1/1 5% aller Patienten mit Rückenschmerzen	Spondylarthritis Morbus Bechterew	zumindest 2 der 4 Kriterien: 1) Besserung der Rückenschmerzen auf Bewegung, aber nicht durch Ruhe 2) Erwachen in der zweiten Nachthälfte wegen Rückenschmerzen 3) Zwischen links und rechts alternierende Gesäßschmerzen 4) Morgensteifigkeit >30 Minuten
Symmetrische Muskelschmerzen rumpfnah: Oberarme Oberschenkel Nacken	Plötzlich über Nacht Schlagartige Besserung auf Steroide + Rückgang der BSG	>65	ca. 20-50/100.000 Frauen etwas häufiger betroffen in 50% zugleich Arteritis temporalis	Poly-myalgia rheumatica	4 von 7 Kriterien erfüllt: 1. symmetr. Schmerzen Schultern oder: Oberarme, Nacken, Gesäß, Oberschenkel 2. akuter Beginn 3. Alter >65 4. BSG >40mm 5. Depression/ Gewichtsverl. 6. bds. Druckschmerz Schulter 7. 12.5-25mg Prednisolon wirken schlagartig und Rückgang von BSG und CRP
Gelenkschmerzen Sinusitis blutig krustender Schnupfen Nephritis Lungeninfiltrate	Beginn unspezifisch chronischer Verlauf	Ca 50.Lj m>w	ca. 5-7/100.000	Wegener-sche Granulomatose Bei Verdacht rasche Überweisung!	2 von 4 Kriterien: 1. Ulcera nasal oder oral 2. Knötchen oder Kavernen im Thoraxröntgen 3. Mikrohämaturie 4. Biopsie granulomatöse Entzündung Arterienwand
Muskelschmerzen geschwollene Augen „versoffenes Gesicht“ Livide Haut	Plötzlicher Beginn	>50a w:m 2:1	Sehr selten	Dermatomyositis	Klinisch durch typisches Bild CK, LDH, GOT, GPT erhöht EMG selten Biopsie
Schmerzen in allen Gelenken 1-2 Tage Fieber Hautausschlag	Plötzlicher Beginn, rezidivierend	Typisch Kinder auch Erwachsene	Sehr selten	M. Still „Juvenile rheumatoide Arthritis“	Bild wie cP, neg. Rheumafaktor Ex juvantibus: Kineret wirkt sofort

🤖 Arthritis oder Arthrose?

Fingergelenks-Schmerzen	Heberdenarthrose Bouchardarthrose	Psoriasis Arthritis	cP
Gelenksbefall vorwiegend	DIP MIP	Fingerstrahl Selten DIP	PIP + MIP häufig auch Handgelenke symmetrisch
Verlauf	über Jahre	akuter Beginn	akuter Beginn
Morgensteifigkeit	einige Minuten	>1 Stunde	>1 Stunde
Klinische Zeichen	blasse Knötchen DIP, bei Aktivierung Bewegungs- und Druckschmerz	Fingerstrahl: Entzündung der Gelenke und Beugesehnen sog. „Wurstfinger“ Bei Befall DIP immer mit psoriatischem Nagelbefall	Rötung, Schwellung der Gelenke, Ruheschmerz, schmerzhafter Händedruck (manchmal CTS-Symptomatik)
Labor	BKS und CRP normal	BKS und CRP erhöht	BKS und CRP erhöht



Heberdenarthrose DIP Kleinfinger Psoriasis li strahlförmig MF re DIP mit Nagelbefall
cP Handgelenke und PIP

Rheuma-Basistherapeutika

🤖 **Patienten mit cP (chronische Polyarthritis) oder RA (Rheumatoide arthritis) profitieren zweifelsfrei von einer gut durchgeführten Basistherapie. In den ersten 3 Monaten behandelte Patienten haben sogar die Chance die Krankheit in eine bleibende Remission zu bringen (sog. „window of opportunity“)**

In der Praxis ist es oft schwierig für den Patienten in dieser Zeitspanne einen Termin an einer Rheuma-Ambulanz zu bekommen. Ziel ist ein möglichst früher Therapiebeginn in diesem „window of opportunity“. MTX hat zwar die gefährlicheren Nebenwirkungen, und ist auf Patienten eingeschränkt, die keinen Kinderwunsch haben, aber es ist das geeignetste Präparat, das wenn allein nicht ausreichend, mit den neuen „Biologica“ kombiniert werden kann, und bietet sich deshalb als relativ rasche Intervention nach Therapiebeginn mit Steroid und dringender Verdachtsdiagnose cP an.

Päparat	1. Wahl bei	Dosierung	Laborkontrollen	Gefährliche NW
Methotrexat (MTX) Ebetrexat® 5mg, 10mg Tabl.	Patienten ohne Kinderwunsch muss von Mann und Frau bei geplanter Schwangerschaft pausiert werden (gut wirksam)	10mg 1x wö Steigerung bis max 30mg 1x wö step down nach Besserung, eventuell Folsäuresubstitution 1x wö 5mg	BB, Thrombo, CRP Leberwerte (zumindest SGPT), Kreat, Harn, BSG, Anfangs monatlich dann alle 3-6 Monate	MTX-Lunge (Bronchitisähnlich) Leberschäden Leukopenie Thrombopenie (vor allem in Kombination mit NSAR)
Sulfasalazin Salazopyrin® 500mg Tabl.	mäßig wirksam bei jüngeren Patienten mit Kinderwunsch und bei Pfortarthritiden Mittel der 1. Wahl	1. Wo 0-0-1 2. Wo 1-0-1 4. Wo 2-0-2 nach 3 Mo ev. 3x2	BB, Thrombo, CRP Leberwerte (zumindest SGPT), Kreat, Harn, BSG, Anfangs monatlich dann alle 3 Mo	Agranulozytose sonst im Vergleich zu MTX nicht so gefährliche NW Magen, Durchfall, Exanthem,

Kurze Übersicht über die anderen Basistherapeutika:

Präparate	Indikation	Kontraindikation	Risiken
Resochin® Quensyl®	Mild verlaufende cP	Retinopathie, Myasthenie Schwangerschaft	Retinopathie
Leflunomid Avara®	cP, Psoriasis-Arthritis Spondylitis ankylosans	Nur für Erw. Schwangerschaft, AIDS, Leber Niere	Erh. Infektrisiko Hochdruck, Haut, Leber
Imurek®	SLE, Vaskulitis für cP zugelassen aber selten verwendet	Infekte	Knochenmarkdepression Interaktion mit Allopurinol!!!!
Cyclosporin A	Für cP als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Basistherapeutika	Malignom, Schwangerschaft, Nierenschäden	Nierenversagen Riskante Interaktion am Cy 450 mit zahlreichen Präparaten: z.B. Makrolide, Azole, Trimetoprim, Grapefruit
Tauredon®	Reservepräparat (relativ hohe Nebenwirkungsrate)	Schwangerschaft Niere, Leber, Infekte	30-50% NW Dermatitis, aplast. Anämie, Alveolitis, Lungenfibrose, Leber

😊 Neue „Biologicals“ 2 Wochen Therapiepause vor und nach Operationen!

Tumornekrose faktor-α Blocker Humira® Enbrel® Remicade®	Mittel der Reserve zur Zusatztherapie bei Wirkungslosigkeit von MTX in voller Dosis und ausreichender Dauer	Tumor-erkrankungen Bestehende Infekte insbesondere TBC Schwere Herzinsuff. NYHA 3-4	Erhöhte Infektionsneigung manchmal mit fulminantem Verlauf, TBC-Ausbrüche, V.a. Tumorentstehung, sehr teuer 600-3000€ / Monat
Interleukin 1 Antagonist Kineret®	Dauertherapie cP bei unzureichendem Ansprechen auf MTX weniger effektiv als TNF-Blocker	Infekte Tumor-erkrankungen	Infektneigung Sehr teuer 28 Fertigspritzen 1300€

Fibromyalgie

Inzidenz: 2% der Frauen, 0,5% der Männer

😊 **Ätiologie:** Fibromyalgie ist eine Sonderform der somatoformen Schmerzstörung
Therapie: es gibt keine gut wirksame Therapie:
NSAR, SSRI, Prednison, Benzodiazepine und Calcitonin wirken nicht besser als Placebo
Amitryptilin 10-25mg wirkt kaum schmerzlindernd, verbessert aber die Schlafqualität. Der Effekt scheint sich nach einigen Monaten zu verlieren (Tachyphylaxie) durch 2-4 Wochen "drug holiday" lässt er sich zurückgewinnen
Paracetamol lindert vorübergehend
Tramadol ist gering besser als Placebo schmerzlindernd
Akupunktur hat eine geringe Evidenz
Kognitiv-verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Information, Schmerz- und Stressbewältigung) kombiniert mit körperlichem Training scheinen am effektivsten zu sein.
Viele Patienten bewältigen ihre Situation durch die Diagnosestellung der Fibromyalgie, quasi als Anerkennung ihrer bisher nicht objektivierbaren Beschwerden, besser.

Die Fibromyalgie wird fachlich häufig von Rheumatologen betreut, es finden sich aber keine entzündlichen organischen Befunde. Fibromyalgie ist eine Sonderform der somatoformen Schmerzstörung. Schätzungsweise 20% der Arztbesuche beim Allgemeinmediziner liegt eine somatoforme Erkrankung zu Grunde.

Definition

Somatoforme Schmerzstörung	Fibromyalgie
andauernder quälender Schmerz der durch adäquate körperliche Untersuchungen nicht erklärt werden kann Auftreten in Verbindung Konflikten und psychosozialen Problemen beträchtliche medizinische Zuwendung, Mehrfachuntersuchungen, Arztwechsel...	Multilokuläre muskuloskeletale Schmerzen über mindestens 3 Monate in mehreren Körperabschnitten (rechte linke Körperhälfte, oberhalb und unterhalb des Zwerchfells) Druckschmerz an mindestens 11 von 18 vordefinierten sog. Tender Points

Somatoforme Schmerzstörungen beruhen pathophysiologisch vermutlich auf einer herabgesetzter Schwelle des Schmerzempfindens. Die Fibromyalgie wird oft von anderen somatoformen Krankheiten wie Reizdarm und funktionelle Dyspepsie begleitet.

Therapie

Der Effekt der verschiedenen Therapien der Fibromyalgie ist leider sehr bescheiden. Hier die Zusammenfassung der Expertenempfehlungen durch das Hortenzentrum (www.evimed.ch) und eines Übersichtsartikels in www.infomed.org/pharma-kritik: Fibromyalgiesyndrom

Training versus Entspannungsübungen

Zum Nutzen von körperlichem Training im Vergleich zu Entspannungsübungen gibt es eine Arbeit: 126 Frauen und 10 Männer zwischen 40 und 50 Jahren nehmen 2x wöchentlich durch 12 Wochen entweder an einem körperlichen Trainingsprogramm oder an Entspannungsübungen teil. Nach 12 Wochen haben sich 35% und nach 12 Monaten 38% der Trainingsgruppe wesentlich besser gefühlt, in der Gruppe mit Entspannungsübungen waren es 18 bzw. 22%

Richards S.C.M et al.: "Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group RCT" BMJ July 27 2002;325:1-4)

Akupunktur

Es wird eine durch Scheinakupunktur kontrollierte Studie mit 70 Probanden mit fast 60% Besserung in der Verumgruppe zitiert. Angaben über die Besserung unter Placebo finden sich nicht. Der Schönheitsfehler: einzelne Erkrankte reagieren mit einer Verstärkung der Schmerzen

Nicht somatische Therapien

Da medikamentöse Therapien bei Fibromyalgie nur beschränkt nützen, scheint es wichtig psychosoziale Aspekte zu berücksichtigen, die darauf abzielen, dass Gefühle, Einstellungen und Verhaltensweisen das Schmerzempfinden beeinflussen. Strukturierte Gespräche, autogenes Training, Entspannungstechniken, kognitive Verhaltenstherapie, Hypnose und Biofeedback werden versucht. Eine systematische Übersicht zeigt aber, dass die Schmerzlinderung nicht somatischer Behandlungen geringer ist als körperliches Training (Hadhazy VA et al. J Rheumatol 2000;27:2911-8) Kognitiv-verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Information, Schmerz- und Stressbewältigung) kombiniert mit körperlichem Training scheinen am effektivsten zu sein.

Antidepressiva

in mehreren RCT's ergibt sich ein mäßiger aber relevanter Vorteil von Amitriptylin(35%) in einer Dosierung von 10-25mg gegen Placebo(19%). Muskelrelaxantien (33%) war Amitriptylin ebenfalls aber nicht signifikant überlegen Die Schmerzlinderung ist mäßig, der Haupteffekt beruht auf der Verbesserung der Schlafqualität. Bis zum Wirkungseintritt dauert es 4 Wochen, sie scheint sich nach einigen Monaten zu verlieren (Tachyphylaxie) durch 2-4 Wochen "drug holiday" lässt sie sich zurückgewinnen. SSRI schneiden nicht besser als Placebo ab.

Analgetika

NSAR wirken nicht besser als Placebo, Experten bescheinigen Paracetamol eine zumindest vorübergehende Schmerzlinderung. Tramadol lindert Schmerzen in spärlichen Studien etwas stärker als Placebo.

Andere Medikamente

- Infiltration mit Lokalanästhetika an "Tender Points" kann helfen.
- Kontrollierte Studien-Daten zeigen einen Effekt der Antiemetika Ondansetron (Zofran®) und Tropisetron (Navoban®)
- **Negativstudien gibt es für Prednison, Benzodiazepine und Calcitonin.**

Osteoporose



😊 Nur für Frauen mit durchgemachter osteoporotischer Fraktur ist der Nutzen der Bisphosphonate gesichert. An Präparaten stehen Alendronat (25€/mo) und Risedronat (40€/mo) generisch zur Verfügung

Die Einnahme von Bisphosphonaten (1x wöchentlich, 30min vor der ersten Mahlzeit mit 250ml Wasser, anschließend 20 min Stehen bleiben; ansonsten können Tabletten am gastroösophagealen Übergang stecken bleiben und häßliche Ulcera verursachen) stellt die Compliance auf eine harte Probe. Die zahlreichen i.v.- Präparate zur einmal jährlichen Verabreichung (Zolendronat, Pamidronat, Ibandronat, Clodronat) sind für die Behandlung der Osteoporose nicht zugelassen und auch nicht zu empfehlen.

Unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten:

Als häufigste Nebenwirkung treten aufgrund der sauren Natur der Substanzen Refluxbeschwerden auf, es ist auch eine höhere Rate von Vorhofflimmern unter Bisphosphonaten bekannt. In den letzten Jahren häufen sich die Berichte von Kiefernekrosen, pathologischen Frakturen sowie gestörter bis ausbleibender Frakturheilung und nicht zuletzt schweren Myalgien, Iritis und Verwirrheitszuständen unter länger andauernder Bisphosphonattherapie. Daher sollte die Indikation auf Frauen mit manifester Osteoporose sowie auf einen Zeitraum von 3 Jahren beschränkt bleiben.

Bei Frauen ohne osteoporotische Frakturen soll die Indikation besonders streng gestellt werden. (T-Score > -2,5)

Osteoporose ist eine Erkrankung des alten Menschen, bes. des weiblichen Geschlechts. Niedrige Knochenmasse allein bereitet keine Beschwerden. Als Erkrankung manifestiert sich Osteoporose durch Zahnausfall und Frakturen. Grundsätzlich können an allen Stellen des Skeletts osteoporotisch bedingte Frakturen auftreten. Besonders betroffen sind Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals.

Die Therapie und Prophylaxe der Osteoporose befindet sich gegenwärtig im Umbruch. Bis vor kurzem als etabliert geltenden Prinzipien wurden der Reihe nach umgestoßen, nun da Langzeitdaten aus großen Studien vorliegen.

Zahlen zur Schenkelhalsfraktur

- 95% der Patienten sind über 65 Jahre,
- 80% sind Frauen (Mittleres Alter 82 Jahre),
- 80% der Hüftfrakturen bei Frauen betreffen über 75-jährige.
- Männer sind vorwiegend in noch höherem Lebensalter betroffen.
- 30 Tage Mortalität ca. 10%,
- 1-Jahres-Mortalität ca. 33%
- Das Lebenszeitrisko einer 50-jährigen Frau, einen Schenkelhalsbruch zu erleiden, wird auf 14% beziffert,
- das 50-jähriger Männer auf 5% - 6%.

Osteoporose-Screening

Die Brüchigkeit des Knochens lässt sich nicht messen. Messen lässt sich nur die Knochendichte. Messwerte älterer Menschen mit und ohne Fraktur überlappen sich so weit, dass der Test keine sichere Vorhersage erlaubt. Ein Review für die U.S. Preventive Services Task Force zur Effekt von Osteoporosescreening und Prävention kommt zu folgenden Daten.

	55-60 a	60-65 a	65-70 a	70-74 a
Prävalenz Osteoporose	4,5%	6,5%	12%	20,3%
NNS zur Vermeidung 1 SH-Fraktur in 5 Jahren	4338	1856	731	254
NNT zur Vermeidung 1 SH-Fraktur in 5 Jahren	193	121	88	51

In den Leitlinien der U.S. Preventive Services Task Force wird ein Osteoporose-Routinescreening für Frauen ab 65 Jahren empfohlen. Hüftfrakturen lassen sich dadurch bei Patientinnen mit einem T-Score -2,5SD um 36% verringern.

Der Vorrassagewert für das Hüftfrakturrisiko konnte durch eine 2. Messung durchschnittlich 8 Jahre nach der ersten (mittleres Alter 72a) nicht verbessert werden. Im Durchschnitt war der T-Score in diesen 8 Jahren von -1,37 auf -1,64 gesunken.

Der Nutzen therapeutischer Maßnahmen ist deshalb daran zu messen, ob sie Knochenbrüche verhindern, nicht aber, ob sie die Knochendichte erhöhen. Das Arzneitelegamm sieht im Rahmen der Altersosteoporose eine Indikation für die Knochendichtemessung nur bei Auftreten von Frakturen zur Klärung, ob ein osteoporotisch bedingter Bruch vorliegt, und nur dann, wenn ggf. eine spezifische Therapie folgen soll.

Klinisches Stadium	Kriterien
Stadium 0: Osteopenie	Knochendichte T-Score -1—-2,5 SD keine Frakturen
Stadium 1: Osteoporose ohne Frakturen	Knochendichte T-Score <-2,5 SD keine Frakturen
Stadium 2: manifeste Osteoporose mit Frakturen	Knochendichte T-Score <-2,5 SD 1-3 Wirbelfrakturen ohne adäquates Trauma
Stadium 3: fortgeschrittene Osteoporose	Knochendichte T-Score <-2,5 SD multiple Wirbelfrakturen, oft auch extra-spinale Frakturen

Vor Einleiten pharmakologischer Maßnahmen ist folgendes in Angriff zu nehmen:
Modifizierung des Lebensstils, Physiotherapie bzw. Bewegung mit Belastung
Raucherentwöhnung

Calcium und Vitamin D

Die wissenschaftliche Basis für eine allgemeine Empfehlung von Kalziumpräparaten im Alter erscheint unbefriedigend. Grundsätzlich sind Vit. D und Calcium in einer ausgewogenen Ernährung ausreichend enthalten, können aber nicht immer im ausreichenden Umfang resorbiert werden. Patienten mit manifester Osteoporose oder hohem Risiko (sehr niedriger Body-Mass-Index, positive Familienanamnese u.a.) sollten aber eine tägliche Gesamt-Calciumzufuhr von 1.000 mg bis 1.500 mg sicherstellen.

Im Rahmen der Women's Health Initiative (WHI) wurde eine prospektive RCT zum Nutzen von Vitamin D und Calcium durchgeführt. 18.000 Frauen erhielten 1000mg Calcium + 400IU Vitamin D, im Vergleich Verum / Placebo traten

- 175/199 Hüftfrakturen auf OR 0,88 (95% CI 0,72-1,08)
- 181/197 Wirbelfrakturen OR 0,90 (95% CI 0,74-1,10),
- 565/557 Unterarmfrakturen OR 1,01 (95% CI 0,90-1,14)
- 2010/2158 Gesamtereignisse OR 0,96 (95% CI 0,87-1,02)

Fazit: Für Calcium + Vitamin D konnte auch bei 18.000 Probandinnen kein signifikanter Nutzen bewiesen werden.

Es hat sich gezeigt, dass nur folgende Patienten von der Gabe von Vit. D und Calcium profitieren:

- Patienten unter Bisphosphonattherapie oder knochenbauenden Therapie
- Patienten unter Glucocorticoidtherapie
- Patienten mit erhöhtem Risiko eines Ca-Mangels oder Vitamin D-Mangels. Dies sind grundsätzlich alle Menschen nördlich des 35. Breitengrades (die zu geringe Intensität der Sonne und der lange Winter verhindern ausreichende Vit. D-Produktion in der Haut; Menschen mit dunkler Haut produzieren in diesen Breiten noch weniger Vit. D). Kulturelle Besonderheiten (Tragen von Gewändern, die die Haut fast vollständig bedecken) oder auch besondere Ernährungsgewohnheiten (fleischlose Kost, Veganer) tun ihr übriges.
- Ältere, z. B. an das Haus gebundene Menschen mit Vitamin-D-Mangel (Calcidiol-Spiegel unter 20 nmol/l) profitieren von der Einnahme von täglich 400 IE bis 800 IE Vitamin D3 plus Kalzium. Für in Heimen lebende Ältere wird auch routinemäßige

Vitamin-D-Substitution empfohlen.¹⁷

Als effektive Dosis haben sich 800 IE Vit. D in Kombination mit 600 mg Ca erwiesen, zahlreiche Präparate stehen zur Verfügung. In Zeiten wie diesen ist es zudem nicht mehr nötig, die Geschmacksnerven mit Lebertran zu quälen oder gar Kinder damit zu traumatisieren. Vitamin D werden aber noch weit mehr Wirkungen zugeschrieben. Mehr zum Thema finden sie im letzten Kapitel.

Vermeidung des Verlustes an Knochendichte

Schleifendiuretika wie Furosemid verursachen Ca-Verlust, Hydrochlorothiazid hingegen „rettet“ Ca⁺ durch Hemmung der renalen Ausscheidung, Endpunktstudien gibt es nur für HCT, von einem ähnlichen Effekt der anderen Thiazide kann aber ausgegangen werden. Die regelmäßige Einnahme von Magnesium führt durch kompetitive Hemmung der Resorption zu Ca⁺-Verlusten, außer bei Hypomagnesiämie gibt es für Mg keine medizinische Indikation. Vermeidung der Aufnahme größerer Phosphat-Mengen (z.B. in Cola-Getränken als Säuerungsmittel E238).

Als Alternativen zu Glucocorticoiden bei Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sog. DMARs anwenden.

Vom Waschmittel zum Medikament: Bisphosphonate

Einst unkritisch und standardmäßig jeder postmenopausalen Frau verschrieben, hat der Ruf dieser Substanzen zuletzt sehr gelitten und zur Einschränkung der Indikationen (Frauen mit Osteoporose Grad 1-3) geführt.

Als Waschmittelzusatz wegen der Überdüngung der Gewässer verboten dienen Bisphosphonate jetzt als Medikamente. Sie werden von Osteoblasten praktisch irreversibel in die Knochenmatrix eingebaut, denn für Osteoklasten sind sie ein tödliches Gift – sie lösen eine Apoptose aus. In der Behandlung von Knochenmetastasen und M. Paget stellen sie damit ein wirksames therapeutisches Prinzip dar, bei der Osteoporose sind die Verhältnisse nicht so einfach. Die verabreichte Menge an Bisphosphonaten stellt eine kumulative Lebenszeitdosis dar. Der Knochen des Menschen wird durch das Zusammenspiel von Osteoplasten und Osteoklasten in einem Zeitraum von ca. 10 Monaten vollständig neu umgebaut, im Alter überwiegt der Abbau durch Osteoklasten geringfügig. Ziel der Behandlung ist die Osteoklasten nur gering zu hemmen, eine Dosissteigerung, durch längere Behandlung (>3a) behindert die Erneuerung der Knochens und führt zum Gegenteil: Zunahme pathologischer Frakturen insbesondere des Achsenskelettes¹⁸.

Bisphosphonate verringern das Hüftfrakturrisiko bei Einschluss aller Frauen mit einer Knochendichte <0,68g/cm². nur in der Untergruppe mit einem T-Score < -2,5 SD, allerdings nicht bei Einschluss aller Frauen mit einer Knochendichte <0,68g/cm². **Nur für Frauen mit durchgemachter osteoporotischer Fraktur ist der Nutzen der Bisphosphonate gesichert.**

Unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten:

- Als häufigste Nebenwirkung treten aufgrund der sauren Natur der Substanzen Refluxbeschwerden auf.
- Bei PatientInnen unter Bisphosphonat-Therapie findet sich eine höhere Rate von

17a-t 1999; Nr. 4: 42-4

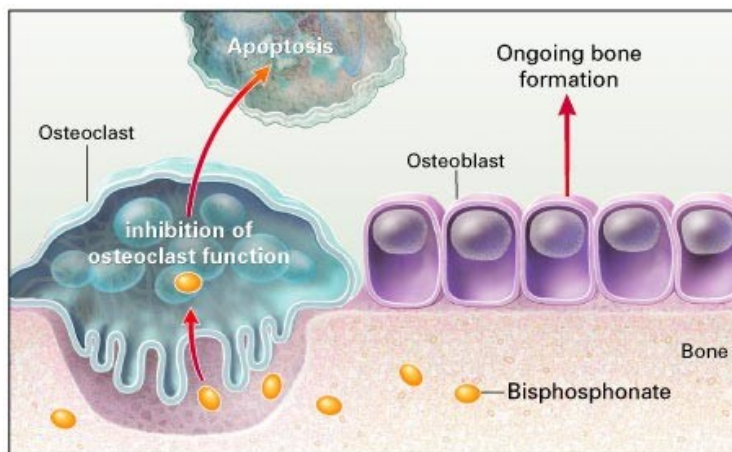
18 A-t 2007; 38: 23

- Vorhofflimmern, und damit ein erhöhtes Apoplexrisiko¹⁹.
- In den letzten Jahren häufen sich die Berichte von Kiefernekrosen²⁰,
- parenterale Bisphosphonatbehandlung und orale Therapie >3 Jahre gilt als Kontraindikation für Zahnimplantate²¹
- pathologischen Frakturen²²
- gestörter bis ausbleibender Frakturheilung²³
- schwere Myalgien²⁴,
- Iritis
- Verwirrheitszuständen unter länger andauernder Bisphosphonattherapie weisen auf UAWs im ZNS hin²⁵.

Daher sollte die Indikation auf Frauen mit manifester Osteoporose und auf einen Zeitraum von 3 Jahren beschränkt bleiben. Bei Frauen ohne osteoporotische Frakturen soll die Indikation besonders streng gestellt werden.

Wirkung

Bisphosphonate werden von Osteoblasten in den Knochen eingebaut, die Bioverfügbarkeit liegt hierbei im Nachkommastellenbereich. Im Knochen bleiben die Bisphosphonate prinzipiell lebenslang gespeichert (sie sind also die Präparate mit der längsten Halbwertszeit). Wenn nun ein Osteoklast einen Bisphosphonat-haltigen Knochen anknabbert, führt das aufgenommene Bisphosphonat zu einer Störung seines Sterolstoffwechsels und er begeht Selbstmord (Apoptose). Bisphosphonate bewirken also keinen vermehrten Knochenaufbau, können jedoch den Abbau verlangsamen. Nachdem Osteoklasten aber auch beim Knochenumbau essentiell sind, ist jedoch unter anderem auch die Frakturheilung gestört.



An Präparaten stehen Alendronat und Risedronat generisch zur Verfügung. Die einmal wöchentliche Einnahme von Alendronat ist der einmal wöchentlichen Dosierung von Risedronat in Hinblick auf die Zunahme der Knochendichte sowie die Abnahme biochemischer Marker des Knochenumsatzes überlegen (sog. Surrogatparameter). Es existieren aber keine Daten über Unterschiede in der Frakturrate.²⁶

19 A-t 2007; 38: 50

20 A-t 2009; 40: 18

21 Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA.; J Oral Maxillofac Surg. 2008 Feb;66(2):223-30

22 A-t 2010; 41: 117-8

23 A-t 2005; 36: 59-60

24 A-t 2008; 39: 23

25 A-t 2007; 38: 50

26 Arznei&Vernunft Osteoporose 2005 S:22

Die Einnahme von Bisphosphonaten (1x wöchentlich, 30min vor der ersten Mahlzeit mit 250ml Wasser, anschließend 20 min Stehen bleiben; ansonsten können Tabletten am gastroösophagealen Übergang stecken bleiben und Ulcera verursachen) stellt die Compliance auf eine harte Probe. Für die 1x wöchentliche Anwendungsform Die zahlreichen i.v.- Präparate zur einmal jährlichen Verabreichung (Zolendronat, Pamidronat, Ibandronat, Clodronat) sind für die Behandlung der Osteoporose nicht zugelassen und auch nicht zu empfehlen.

Strontiumranelat

ist ein erst seit kurzem zugelassenes Präparat (Protelos®) zur Behandlung der Osteoporose. In Studien führte es zur einer Reduktion der Frakturinzidenz (ARR 40% im 1. Jahr, 41% über 3 Jahre) sowie zu einer Erhöhung der BMD, allerdings liegen keine Vergleiche mit Bisphosphonaten vor, auch Daten über Langzeitnebenwirkungen, die nun bei Bisphosphonaten langsam ans Tageslicht kommen, liegen nicht vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Steven Jonson Syndrom²⁷, Durchfall, Gastritis, Erhöhung der Serumcreatininkinase. Bereits bei Marktzulassung 2004 wurden Bedenken geäußert, weil in klinischen Studien unter Strontiumranelat gehäuft zentralnervöse Effekte wie Bewusstseinsstörungen, Gedächtnisschwund oder Krampfanfälle aufgefallen waren²⁸

Als Indikation bleibt Protelos® aufgrund der derzeitigen Datenlage die Reservesubstanz in der Therapie der Osteoporose.

Teriparatide

Teriparatide ist ein synthetisches Parathormon (PTH)-Analogon

PTH ist ein Peptidhormon (84Aminosäuren), dessen Sekretion von Ca-Sensoren an der Membran von Parathyroidea-Zellen gesteuert wird. In der Niere erhöht es Ca-Absorption, die Calzitriolproduktion und die Phosphat-Ausscheidung, im Knochen bewirkt es die Erhöhung der Ca-Freisetzung (innerhalb von Minuten). Chronisch hoher PTH-Spiegel führt zu vermehrter Knochenresorption, intermittierend erhöhter PTH-Spiegel bewirkt hingegen einen erhöhten Knochenaufbau.

Bei Teriparatide (PTH1-34), Forsteo® handelt es sich nun um ein verkürztes Parathormon. Es erhöht die trabekuläre Knochendichte (6-20% in 20 Monaten) und führt so zur Reduktion von vertebrealen und extravertebralen Frakturen (NNT 10-25 in 2 Jahren)

Einen direkten Vergleich der zugelassenen Teriparatid-Dosierung mit Bisphosphonaten gibt es nicht. Die 40-µg-Dosis steigert in einer randomisierten Studie mit 146 Frauen nach den Wechseljahren die Knochendichte an der Wirbelsäule signifikant stärker als Alendronat. Die Knochendichte am distalen Radius wird jedoch tendenziell stärker verringert als unter dem Bisphosphonat.

Es handelt sich um ein Reserve-Therapeutikum bei Osteoporose. Teriparatid muss tägliche injiziert werden (20-40µg). Dabei darf es nicht gleichzeitig mit Bisphosphonaten und auch nicht länger als 18 Monate lang angewandt werden.

An UAWs treten Kopfschmerzen, Übelkeit, Benommenheit aber auch Hyperkalziämie, Hyperurikämie, Mb. Paget, Pankreatitis auf. In den USA trägt die Fachinformation des Parathormonfragments Teriparatid eine Black-box-Warnung - die schärfste Form der Warnung, die die Arzneimittelbehörde FDA einem Hersteller auferlegen kann. Die Verbraucherorganisation Public Citizen hatte sich zuvor sogar ganz gegen die Zulassung von Teriparatid ausgesprochen. Der Grund: Das zur Behandlung der Osteoporose vorgesehene Mittel verursacht im Langzeitversuch mit Ratten Knochenkrebs, und zwar schon bei

27 Blitz a-t 20.11.2007

28 A-t 2004; 35: 137-8

Wirkkonzentrationen knapp oberhalb der therapeutischen Spiegel bei Menschen. Es besteht der Verdacht, dass die Karzinogenität von Teriparatid mit seiner erwünschten anabolen Wirkung bei intermittierender Anwendung zusammenhängt²⁹.

Fazit: nachgewiesene Nutzen steht in keinem Verhältnis zu dem potenziellen Risiko der Krebsentwicklung sowie zu den erheblichen Kosten von 750 € pro Monat

Hormonersatztherapie

Zwar verhindert die HRT Osteoporose, hat letztlich aber keinen Einfluß auf Frakturinzidenz und manifeste Osteoporose. Der Preis für diesen „Erfolg“ ist ein hoher: HRT erhöht die Frequenz von kardiovaskulären Ereignissen bei Frauen mit Risikofaktoren, besonders im 1. Therapiejahr und bedingt ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Mammakarzinomen bei Einnahme über einen Zeitraum >5 Jahre, sowie ein erhöhtes Risiko thrombembolischer Ereignisse. Deshalb hat die Hormonersatztherapie in der Therapie und Prophylaxe der Osteoporose keinen Stellenwert.

Raloxifen

Als Alternative steht Raloxifen (Evista®), ein selektiver Östrogenrezeptormodulator zur Verfügung. Wirkung: Auf Mamma (Abnahme der Mammakarzinominzidenz), Uterus, Gefäße wirkt Raloxifen als Östrogenantagonist, auf Skelett und Hämostase (3-fach erhöhte Thrombembolieinzidenz) als Östrogenagonist. Raloxifen senkt Cholesterin. Die RUTH-Studie (Raloxifen Use for The Heart) konnte den erhofften kardioprotektiven Effekt von Raloxifen aber nicht bestätigen, fand jedoch eine geringe aber signifikante Zunahme von Schlaganfällen RR 1,49, 95%CI 1.00-2,24, NNH=250, Thrombosen nehmen auch etwas zu, invasiver Brustkrebs wird seltener gefunden.

Vitamin D nützt nicht nur bei Osteoporose

Dunkelhäutige Menschen haben einen angeborenen Sonnenschutz, der sie in ihren Ursprungsländern vor der Zerstörung der Folsäure durch das Sonnenlicht schützt. Schwarzafrikaner die in Europa oder USA leben haben ein deutlich höheres Risiko für Herzkrankheiten und Krebs. Auch verschleierte muslimische Frauen konfrontieren uns mit einem Krankheitsbild, das längst vergessen schien: Mangel an Vitamin D und Kalzium (Rachitis, "englische Krankheit").³⁰. Es gibt zahlreiche epidemiologische Studiendaten, die auf eine Wirkung von Vitamin D auf Krebs, Herzerkrankungen, Nierenversagen und Autoimmunerkrankungen hindeuten.

Vitamin-D und Krebs

Die Krebs-Gesamtmortalität der Weißen in den Amerikanischen Bundesstaaten korreliert umgekehrt proportional mit der Sonneneinstrahlung der Bundesstaaten (Smith's Solar Radiation Index) HR 0.49 (CI 0.28-0.88) Mehrere große epidemiologische Studien finden einen Zusammenhang zwischen Krebs- Inzidenz/Mortalität und Vitamin D-Spiegel:

29 A-t 2003; 34: 109-10

30 a-t 1997; Nr. 1: 14

Table I. Associations of vitamin D and cancer risk.

Study (ref)	Study design	Outcome measure	Risk reduction of cancer per increase of 25 nmol/l (10 ng/ml) in 25(OH)D level
Lappe <i>et al.</i> (31)*	Randomized controlled trial	Cancer incidence	60%
Lappe <i>et al.</i> (31)**	Prospective follow-up	Cancer incidence	35%
LURIC (16)	Prospective follow-up study	Cancer mortality	34%
HPFS (14)	Prospective follow-up study	Cancer mortality	29%
WHI (26)***	Randomized controlled trial	Cancer mortality	23%
Trivedi <i>et al.</i> (30)****	Randomized controlled trial	Cancer mortality	17%
NHANES-III (15, 17)	Prospective follow-up study	Cancer mortality	Data not available

*Risk reduction of cancer was calculated according to the difference of 24.9 nmol/l in 25(OH)D levels after 12 months of treatment between the vitamin D plus calcium and the placebo group, and the risk reduction of cancer incidence in the calcium plus vitamin D group of 60% (31).

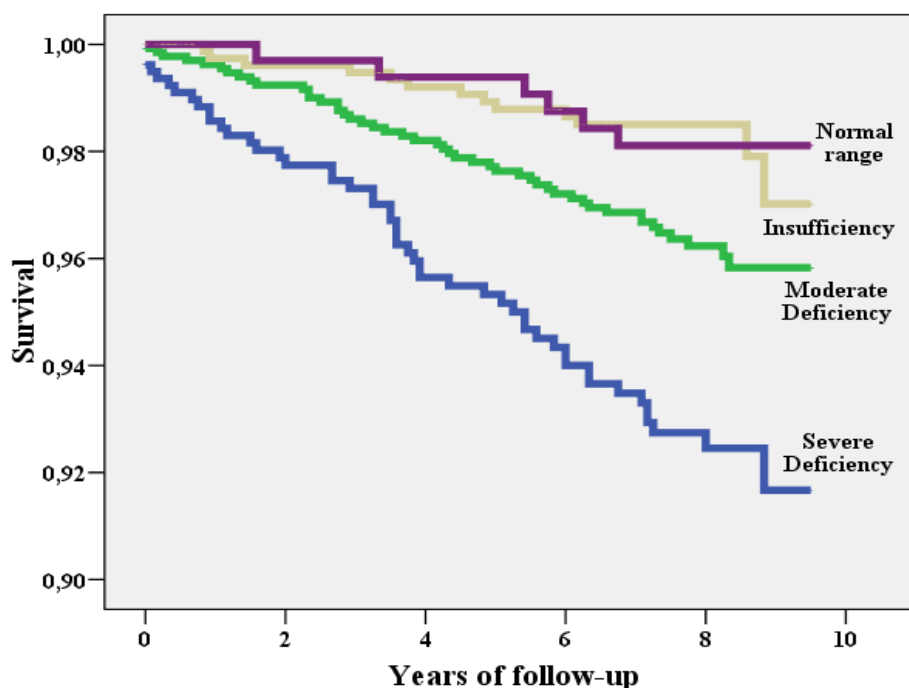
**Predictive value of baseline 25(OH)D levels for cancer incidence (31).

***Risk reduction of cancer was calculated according to the estimated increase of 25(OH)D of 11.8 nmol/l and the risk reduction of cancer mortality in the intervention group of 11% (14 and 26).

****Risk reduction of cancer was calculated according to the difference of 20.9 nmol/l in 25(OH)D levels between the vitamin D and placebo group, and the reduction of cancer mortality in the intervention group of 14% (30).

Vitamin-D und Herzversagen

Bei Herzmuskelhypertrophie werden im Myokard vermehrt Vitamin-D Rezeptoren gebildet. An knock out Mäusen konnte experimentell ein Zusammenhang von HV und Vitamin-D-Mangel gefunden werden. Am Menschen korreliert das Überleben mit dem Vitamin-D-Spiegel für Herzversagen OR 2,84 (CI 1,20-6,74) und plötzlichen Herztod OR 5,05 (CI 2,13-11,97) signifikant.



Normal: >30, Insufficiency 20-30, Moderate Deficiency 10-20, Severe Deficiency <10ng/ml

Vitamin D und Nierenversagen

Mehrere Arbeiten zeigen eine Reduktion der Sterblichkeit von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durch Vitam-D Gabe. Bei Neugeborenen mit Vitamin-D Substitution

entwickelt sich signifikant seltener ein Typ 1 Diabetes RR 0,22 (95% CI 0,05-0,89)³¹

Vitamin D und Infekte

Bei 334 japanischen Schulkindern verringerte Vitam-D das Influenzarisiko um 42%, Asthmaexacerbationen gingen um 83% zurück.³²

Vitamin-D Substitution oder Sonnenbad?

„Zu Mittag in die Sonne gehen?“ Wenn man experimentell Menschen mit ähnlichem Alter, Gewicht und Hauttyp mit einer definierten UVB-Dosis bestrahlt so finden sich zwischen den einzelnen Personen nur geringe Unterschiede in der erzeugten Menge von Vitamin-D, oral variiert die Resorption von Mensch zu Mensch um den Faktor 8. Der zuverlässigste Weg Vitamin-D zu erhalten geht über die Sonne, speziell in den Mittagsstunden, doch ohne Sonnenbrände. Je tiefer die Sonne steht, desto geringer der Effekt. Vitamin-D wird schnell gebildet, noch bevor es zur Rötung der Haut kommt.³³

Vitamin D, Sonne und Melanom

Die Empfehlung zu mehr Sonnenlicht führt unweigerlich zur Frage der Melanom-Auslösung. Während der Zusammenhang zwischen Sonnenexposition und Basaliom als gesichert gilt, wird die Melanom-Induktion kontroversiell beurteilt. Hauptlokalisation der Basaliome sind die permanent lichtexponierten Hautstellen am Kopf, Melanome treten bevorzugt am Rumpf, Beinen und Oberarmen, also deutlich seltener lichtexponierten Stellen auf. „Menschen die sich berufsbedingt ständig in der Sonne aufhalten, haben sogar ein geringeres Melanomrisiko“ behauptet Marienne Bernwick, Leiterin der Division für Epidemiologie der Universität von New Mexiko. Auch bei der Auswertung von 72.295 Basaliom-Erkrankungen fand eine dänische Arbeit eine höhere Lebenserwartung in dieser Patientengruppe im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung. Dies wird auf den höheren Vitamin-D-Spiegel in dieser Gruppe zurück geführt.³⁴

Knorpelschutzpräparate



**Orales Glukosamin-Sulfat nützt bei Hüft- und Kniearthrose nicht.
Intraartikuläre Hyaluronsäure hat keine Einfluß auf die Gelenksfunktion, führt zu einer geringen - klinisch irrelevanten - Schmerzminderung von 4-7%
Intraartikuläre Injektionen bergen schwerwiegende Infektrisiken**

In keiner Studie ist es bisher gelungen, die Effektivität der Einnahme sogenannter Knorpelschutzpräparate zu belegen. Diese Präparate erwiesen sich gegenüber Placebo als nicht überlegen. Die Datenlage bezüglich der intraartikulären Verabreichung ist ebenfalls sehr dürrig (von 837 Studien erwiesen sich lediglich 4 als methodisch einwandfrei); die eventuell mögliche Schmerzreduktion bewegt sich außerhalb klinischer Relevanz (5-10%), hinzu tritt

31 Stefan Pilz Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Univ. Klinik, Medizinische Universität Graz, Vortrag am Tiroler Rheumatag 2011

32 „Strahlentherapie Profil 7-20111

33 Interview Prof. H. Glossmann em. Leiter Inst. f. Biochemische Pharmakologie MUI Profil 7-2011

34 „Strahlentherapie Profil 7-20111

hier das Risiko schwerwiegender Infektionen. Eine Eiterung in einem großen Gelenk, z.B. Kniegelenk ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation. Bei praktisch allen Gelenkseiterungen sind eine oder mehrere Gelenkpunktionen vorangegangen, ohne intraartikuläre Injektion tritt eine Gelenkseiterung (Pyarthros) praktisch nie auf. Eine Ausnahme stellen intraartikuläres Osteosynthesematerial oder Implantate dar, hier sind Fälle von Infektionen die auf Thrombophebitis durch Dauerkanülen zurück gehen dokumentiert. Sogenannte Knorpelschutzpräparate zeigen insgesamt keinen Benefit bei Hüft- und Kniearthrose. Weite Verbreitung haben diese Präparate im Pferdesport gefunden, und selbst am Tier ist die Verwendung ethisch äußerst bedenklich.

Studien zur oralen Anwendung

220 Patienten in Allgemeinpraxen der Region Rotterdam mit leichter oder mittelschwerer Hüftarthrose erhielten in einer RCT 2 Jahre Glucosamin-Sulfat oder Placebo. Es fand sich kein Unterschied im Schmerzmittelbedarf, Schmerzen, Bewegungsumfang und radiologischem Befund nach 1 und 2 Jahren.

(Rozendaal RM."Effekt of Glucosamine Sulfate an Hip Osteoarthritis.RCT" Annals of Internal Medicine. 2008;148:268-77)

Die Poliklinik des Veterans Affairs Medical Center in Arizona prüfte 3x500mg Glucosamin/Tag gegen Placebo über 2 Monaten bei radiologisch nachgewiesener Kniearthrose. Placebo war gleich effizient wie Glucosamin, aber unter Verum klagten 34% über Nebenwirkungen. $p=0,8$ (Rindone JP et al.:"RCT of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee" West J Med 2000 Feb; 172(2):91-4)

Daten zur intraartikulären Anwendung

In Zusammenarbeit von Medizin-UNI Wien, Hauptverband der Sozialversicherungen und Bolzmanninstitut für Osteologie erstellten Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer F und Müllner M. einen Review. Die Autoren fanden in MEDLINE, EMBASE, CINAHL, BIOSIS und im COCHRANE-Studienverzeichnis 837 Arbeiten über die intrartikuläre Anwendung am Kniegelenk. Nur 22 davon erfüllten die Einschlusskriterien Verblindung, Randomisierung und vollständige statistische Angaben. Von diesen 22 war die Qualität nur bei 4 Arbeiten als sehr gut einzustufen.

Resultate: Intraartikuläre Hyaluronsäure verminderte die Schmerzen bei Bewegung auf einer visuellen analogen 100mm Schmerzskala

- nach 2-6 Wochen nicht signifikant um 3,8mm (95%CI –9,1 bis +1,4)
- nach 10-14 Wochen um 4,3mm (95%CI –7,6 bis –0,9)
- nach 22-30 Wochen um 7,1 (95%CI –11,8 bis –2,4)

Es fand sich keine Verbesserung der Gelenksfunktion.

Kommentar: die Angabe „etwas besser“ entspricht auf der visuellen analogen 100mm Schmerzskala 15mm und gilt allgemein anerkannt als Untergrenze einer klinischen Relevanz.

Therapie der arteriellen Hypertonie

Vor Einleitung einer Therapie steht die Evaluierung des Patienten. Neben der Anamnese werden folgende Untersuchungen empfohlen: 12-Kanal EKG, Harnstatus, Blutbild, Glucose, Lipidstatus, Elektrolyte, Nierenfunktionsparameter, in der AM-Praxis ist dies am besten im Zuge einer Vorsorgeuntersuchung zu bewältigen.

Sofern keine hypertensive Krise vorliegt, müssen vor Therapiebeginn zunächst primäre Ursachen (liegen in 10% der Fälle vor) sowie die Einnahme von blutdrucksteigernden Medikamenten ausgeschlossen werden. Auch Therapieversager sind vor Einleitung weiterer therapeutischer Maßnahmen erneut auf das Vorliegen primärer Ursachen zu reevaluieren. Liegt ein metabolisches Syndrom vor, soll dieses therapiert werden.

Häufige Erkrankungen, die zu Hypertonie führen

Erkrankung	Nachweis
Chronische Nierenerkrankung	GFR (24h-Harn, nicht berechnet!)
Stenose distal der Aortenklappe	CT
Mb. Cushing, Steroidtherapie	Anamnese
Arzneimittelinduziert	Anamnese
Phäochromozytom	Metanephrin, Homovanilinsäure aus dem 24h-Harn
Primärer Hyperaldosteronismus	Aldosteronspiegel im 24h-Harn
Renaler Hypertonus	Doppler-Sonographie der Nierenarterien
Schlafapnoe	Schlaflabor mit O2-Sättigung
Schilddrüsenerkrankungen	Labor (TSH)



Blutdruckmessung

Die Erfahrungen des klinisch praktischen Jahres haben gezeigt, dass für KPJ-StudentInnen beim Blutdruckmessen regelmäßig Unklarheiten über die optimale Vorgangsweise auftreten. Deshalb bringen wir zu dieser fundamentalen Untersuchungsmethode einen Auszug aus dem Grazer Diabetes-Disease-Management-Programm (DMP) „Therapie Aktiv“

Auswahl des Blutdruckmessgerätes

Goldstandard ist die Benutzung eines Quecksilbersphygmomanometers oder eines Federsphygmomanometers, sofern auf regelmäßige Eichung geachtet wird. Bei der Benutzung eines halb- oder vollautomatischen Gerätes erlauben nur validierte Messgeräte zuverlässige Aussagen zur Blutdruckhöhe. Gleiches gilt, wenn Patienten den Erwerb eines Messgerätes für die häusliche Selbstmessung anstreben. Messgeräte für das Handgelenk und für den Finger weisen gerade bei Patienten mit erhöhter Gefäßsteifigkeit eine zu große Ungenauigkeit auf. Das Verwenden oszillometrischer Geräte ergibt bei Vorliegen einer Herzrhythmusstörung (z. B. einer absoluten Arrhythmie) falsche Messwerte.

Technische Durchführung der Blutdruckmessung

Eine methodisch standardisierte auskultatorische Blutdruckmessung ist eine wichtige

Voraussetzung für die Ermittlung valider und vergleichbarer Werte.

Die Messung erfolgt nach drei bis fünf Minuten Ruhe im Sitzen.

Der Arm liegt entspannt in Herzhöhe auf.

Die Blutdruckmanschette muss hinsichtlich der Größe für den Patienten geeignet sein. Für Patienten mit besonders kräftigen Oberarmen wird eine besondere, breitere Manschette benötigt. Das Anlegen erfolgt 2-3cm oberhalb der Ellenbeuge.

Während des Aufpumpens der Manschette wird der Puls der Arteria radialis palpiert. Das Aufpumpen erfolgt zügig bis zu einer Druckhöhe von ca. 30 mmHg oberhalb des Verschwindens des Radialispulses.

Die Korotkoff-Phasen I (erstmaliges Auftreten von 2 aufeinander folgenden

Klopfgeräuschen, den Korotkoff-Tönen) und V (vollständiges Verschwinden der Korotkoff-Töne der Phase IV) markieren den systolischen bzw. diastolischen Blutdruck; sind die Korotkoff-Töne bis in sehr niedrige diastolische Bereiche zu hören, markiert der Beginn der Korotkoff-Phase IV (Anm.: das leiser werden des Geräusches) den diastolischen Blutdruck.

Das Ablesen des Drucks auf der Manometerskala erfolgt auf 2 mmHg genau, weshalb der Manschettendruck mit einer Geschwindigkeit von etwa 2 mmHg pro Sekunde reduziert wird. Höhere Ablassgeschwindigkeiten führen vor allem bei Patienten mit niedrigeren Pulsfrequenzen zu einer wesentlichen Unterschätzung des systolischen und Überschätzung des diastolischen Blutdrucks.

Die Auskultation der Korotkoff-Töne mit dem Trichter des Stethoskops erleichtert die Wahrnehmung vor allem der niederfrequenten Töne der Phase IV, was eine Voraussetzung für die korrekte Ermittlung des diastolischen Blutdrucks ist.

Der Vorgang der Blutdruckmessung steigert kurzfristig den Blutdruck. Daher wird der Blutdruck zweimal gemessen. Das Ergebnis der ersten Messung wird verworfen. Zwischen zwei Messungen ist eine Pause von mindestens 60 Sekunden erforderlich.

Bei dem ersten Patientenkontakt erfolgen die Messungen an beiden Armen. Bei unterschiedlichen Messwerten ist der höhere Wert relevant, spätere Messungen werden an diesem Arm durchgeführt.

Häufige Ursachen falsch hoher Blutdruckwerte

Weißkittelhypertonie

Bei der „Weißkittelhypertonie“ sind die Blutdruckwerte nur bei Kontakt mit medizinischem Personal, aber auch bei anderen Stresssituationen erhöht. Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer Weißkittelhypertonie, so kann diese mittels mehrfacher häuslicher Selbstmessungen oder 24-h-Blutdruckmessung bestätigt oder ausgeschlossen werden. Die Auswirkung einer Weißkittelhypertonie auf das kardiovaskuläre Gesamtrisiko ist bislang nicht geklärt, es gibt jedoch Hinweise auf häufigere Entwicklung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Das Osler-Phänomen

Bei älteren Menschen und bei Menschen mit Diabetes liegt häufig eine Mediasklerose vor, die Arterien sind durch sklerotischen Umbau steif geworden. Dieser Widerstand der sklerotierten Gefäßwand muss beim Aufpumpen der Blutdruckmanschette neben dem eigentlichen intraarteriellen Druck ebenfalls überwunden werden. Der daraus resultierende Gesamtdruck liegt entsprechend um etwa 20 mmHg bis 60 mmHg über dem Druck in der Arterie und führt zu einer Überschätzung des Blutdrucks.

Die Überprüfung auf das Vorliegen einer Mediasklerose ist z. B. wie folgt möglich: Nach Anlegen der Blutdruckmanschette wird die Manschette unter Tasten des Radialispulses bis

zum Verschwinden des selbigen aufgepumpt. Ist die Radialisarterie dann als pulsloser Strang weiter tastbar („Osler-Phänomen“), liegt eine Mediasklerose vor.

RR-Selbstmanagement

Die Selbstmessung ist der Blutdruckkontrolle durch den Arzt deutlich überlegen, im Durchschnitt haben nur 27% der Behandelten einen RR <140/90! Wenn Patienten selbst den Blutdruck messen ist die Compliance wesentlich besser.

Zahl der Ereignisse	RR-Selbstmessung (n=46)	ohne Selbstmessung (n=45)
Gesamtmortalität	7	22
kardiale Mortalität	2	15
Dialyse	11	18
Amputation	3	9
Erblindung	5	10

(Anm.: In der Praxis hat sich bewährt, dass der Patient gebeten wird mit seinem Messgerät in die Praxis zu kommen, eine standardisierte Vergleichsmessung mit einem Feder- oder Quecksilber-manometer dient als Validierung. Wichtig ist, dass diese Vergleichsmessung für jeden Patienten der das Gerät benutzt erforderlich ist.)

30/7 Regel

Fordern Sie den Patienten auf in den kommenden 10 Tagen 3x täglich selbst den Blutdruck zu messen. Zu Beginn soll an beiden Armen gemessen werden, in der Folge dann immer am Arm mit dem höheren Wert. Die Messung soll nach 5 Minuten ruhigem Sitzen mit der Blutdruckmanschette in Herzhöhe erfolgen. Wenn die erste Messung über 135/85 liegt, soll der Patient 1-2 Minuten sitzen bleiben und die Messung wiederholen, und den niedrigeren der beiden Werte notieren. Als ausreichend gilt die RR-Einstellung, wenn von den 30 Messungen höchstens 7 Werte über 135 systolisch oder 85 diastolisch liegen. Bestellen Sie den Patienten in 10 Tagen zur Auswertung.

Therapiebeginn

Hat sich der erhöhte Blutdruck bestätigt, so wird dem Schweregrad entsprechend weiter vorgegangen. Zunächst muss bei allen Patienten (auch bei denen, die einer Pharmakotherapie bedürfen) eine Veränderung der Lebensgewohnheiten in Angriff genommen werden; dies stellt besondere Anforderungen an Arzt und Patienten. Ein hochnormaler Blutdruck bedarf keiner Pharmakotherapie, hier ist Lifestyle Modifikation meist ausreichend.

Lifestyle Modifikation

Modifikation	Empfehlung	durchschnittliche Blutdrucksenkung
Gewichtsreduktion	BMI 18 - 25kg/m ²	5-20mmHg / 10 kg
DASH-Diät	Viel Obst und Gemüse, Milchprodukte mit niedrigem Fettgehalt	8-14mmHg
Kochsalzreduktion	Tägliche Natriumaufnahme auf 2,4g reduzieren (entspricht 6g Kochsalz)	2-8mmHg
Reduktion des Alkoholkonsums	max. 1 alkoholisches Getränk täglich	2-4mmHg
Körperliche Aktivität	täglich 30 min spazieren gehen an der frischen Luft	4-9mmHg

Therapeutischer Stufenplan

Blutdruck				Management	
Klassifikation	Systolisch		Diastolisch	Lifestyle Modifikation	Arzneitherapie
Normal	<120	und	<80	bei Bedarf	keine; jährliche Kontrolle
Hochnormal	120-139	oder	80-89	Ja	keine antihypertensive Therapie; jährliche Kontrolle
Hypertonie Stufe I	140-159	oder	90-99	Ja	Bestätigung innerhalb von 2 Monaten Thiaziddiuretika ev. ACE-Hemmer, AT2-Blocker, Betablocker, Ca ²⁺ -Antagonisten oder Kombination
Hypertonie Stufe II	>160	oder	>100	Ja	Evaluierung innerhalb eines Monats; bei >180 mmHg Therapiebeginn sofort oder innerhalb einer Woche meist 2er-Kombination: Thiaziddiuretika + ACE-Hemmer oder AT2-Blocker + Betablocker + Ca ²⁺ -Antagonisten

Therapieziel

Das Therapieziel ist die Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Diese umfasst neben der Senkung des Blutdrucks auch die Therapie bestehender Begleiterkrankungen wie metabolisches Syndrom oder Diabetes mellitus - für alle 3 Entitäten ist die Lifestyle Modifikation eine tragende Säule.

Die Therapie der Hypertonie soll auf die Senkung des systolischen Blutdrucks gerichtet sein. Bei den meisten Patienten, besonders ab 50a, stellt sich ein normaler diastolischer Blutdruck ein, wenn sich erst einmal der systolische normalisiert hat. Als Zielwert ist <140/90 anzustreben, ob Patienten mit Diabetes oder Nierenerkrankungen von <130/80mmHg

profitieren ist nach wie vor umstritten. In der ACCORD-BP-Studie lässt sich bei 4.700 Typ-2-Diabetikern innerhalb von 5 Jahren kein klinischer Nutzen eines Blutdruckzielwertes von <120mmHg im Vergleich zu 140mmHg belegen.

Die Erfolge einer konsequenten Therapie sind eindrucksvoll: Die Inzidenz der typischen Folgeerkrankungen kann drastisch gesenkt werden: Schlaganfall -40%, Herzinfarkt -25%, Herzversagen -50%. Der Erfolg der gesetzten Maßnahmen ist regelmäßig zu überprüfen. Bei Erfolglosigkeit sind die getroffenen Maßnahmen zunächst zu intensivieren (Lifestyle Modifikation erweitern, forcieren; Dosierungen individuell anpassen/erhöhen). Erst dann sind weitere Maßnahmen (z.B. Zusätzliche Medikamente) anzuordnen.

Auswahl der Substanzen

Es hat sich herausgestellt, dass im Kampf gegen kardiovaskuläre Erkrankungen die Blutdrucksenkung entscheidend ist - mit welchen Substanzen sie erreicht wird, ist sekundär. Die Substanzen sind jedoch abhängig von den Begleiterkrankungen, dem Nebenwirkungsprofil, den Vorlieben des Patienten (Verträglichkeit) sowie dessen Alter individuell auszuwählen; Die Kontrolle der Hypertonie gelingt nur dann, wenn der Patient dazu motiviert werden kann, den Therapieplan einzuhalten. Empathie und ein positives, von Vertrauen geprägtes Arzt-Patientenverhältnis bilden die Grundlage für Compliance und Erfolg. Weitere Faktoren, die die Auswahl von Antihypertensiva beeinflussen

- Vorliegende Kontraindikationen
- Bereits bestehende Organschäden
- Mögliche Wechselwirkungen
- Nebenwirkungsprofil: Hypertoniker befinden sich meist in einem Zustand subjektivem Wohlbefindens. Nebenwirkungen einer antihypertensiven Therapie führen oft zum Therapieabbruch
- Wirkdauer: Lang wirksame Präparate, die im 12 oder 24h Rhythmus eingenommen werden können ermöglichen die Rund-um-die-Uhr-Therapie und fördern die Compliance
- Erfahrung: alte Substanzen verordnen: hier liegen Studienergebnisse von zehntausenden Patienten vor, die letztlich auch zur Erstellung der Internationalen Richtlinien geführt haben. Die Nebenwirkungen sind gut charakterisiert, die Substanzen sind günstig und generisch verfügbar. Neue Substanzen sind erst dann zu empfehlen, wenn sie ihre Überlegenheit gegenüber einer etablierten Standardtherapie an tausenden Patienten in Studien belegt haben; Placebostudien sind hier ethisch bedenklich!
- Therapiekosten: mittlerweile ein untergeordnetes Problem, wenn bewährte Präparate und Generika zum Einsatz kommen. Diese Präparate sind meist auch günstiger als die Rezeptgebühr.

Kombinationstherapie

Bei vielen Patienten führt nur eine Kombinationstherapie zum gewünschten Erfolg. Zahlreiche Kombinationspräparate (bes. mit Hydrochlorothiazid) sind im Handel. Dies reduziert die Anzahl der einzunehmenden Präparate und fördert die Compliance. Allerdings erfordert die antihypertensive Therapie individuelle Dosierung, weshalb in vielen Fällen eine fixe Kombination den Therapieerfolg einschränken kann. Eine Kombination von mehr als 2 Antihypertensiva - obwohl oft praktiziert und auch in überholten Richtlinien zu finden - ist hinsichtlich Compliance sowie exponentiell auftretenden UAWs und Wechselwirkungen grundsätzlich nicht zu empfehlen und bleibt besonders schweren, ansonsten therapieresistenten Fällen nach Abklärung der Therapieresistenz vorbehalten..

Häufige Begleiterkrankungen und ihr Einfluss auf die Substanzwahl:

- Hyperurikämie, Gicht: Zurückhaltung mit Diuretika
- Migräne: β -Blocker günstig
- paVh: Vorsicht mit β -Blocker, Steal-Phänomen bei Ca-Antagonisten und Urapidil möglich
- Asthma, COPD: β -Blocker (auch sog. "Cardioselektive") kontraindiziert
- Prostatahypertrophie: alpha-Blocker günstig KI: Herzinsuffizienz
- Diabetes mellitus: Verschleierung der Hyperglykämiesymptomatik durch β -Blocker, Verzögerung der Entstehung einer diabetischen Nephropathie durch ACE-Hemmer



Therapeutischer Stufenplan Hypertonie ohne Begleiterkrankungen

RR <140/90 Zielwert mit Patienten festlegen, Lifestyle-Modifikation	
Stufe 1 (RR 140-159 / 90-99) Reevaluierung nach 2 Monaten	Stufe 2 (RR >160 / >100) Reevaluierung nach 1 Monat
Wenn Zielwert nicht erreicht Beginn Pharmakotherapie	
1. Wahl Thiazid-Diuretikum oder ACE-Hemmer, β -Blocker, Ca- Antagonist, Kombinationstherapie	2er-Kombination: Thiazid + ACE-HEMMER (Reserve Sartan) oder Thiazid + β -Blocker (Reserve Ca-Blocker)
Reevaluierung: Ziel nicht erreicht?	
Dosierung optimieren erst dann eventuell weitere Substanzen hinzufügen, Reevaluierung bezüglich primärer Hypertonie, white Coat-Hypertonie Spezialisten konsultieren	

🧑‍⚕️ Pharmakotherapie der Hypertonie bei Begleiterkrankungen

Erkrankung	Thiazid	Furosemid	Aldosteron-antagonist	β-Blocker	ACE-Hemmer	Sartan	Ca-Antagonist
Chronisches Herzversagen	(+)	+	+	+	+	+	-
Z.n. Herzinfarkt			+	+	+		+
KHK		+		+	+		+
Diabetes	+			+	+	+	+
Chronische Niereninsuffizienz					+	+	
Z.n. Insult					+		

Substanzen

Thiaziddiuretika

🧑‍⚕️ **Chlortalidon** die in ALLHAT bewährte Substanz mit der besten Nutzendokumentation, steht als in Österreich unter dem weitgehend unbekannten Handelsnamen Hydrosan® als Monosubstanz zur Verfügung. Hydrochlorothiazid wird allgemein als gleichwertig eingeschätzt steht allerdings nicht mehr als Monosubstanz, aber in fixer Kombination mit β-Blockern, ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika zur Verfügung, die Präparate tragen dann die Zusatzbezeichnung „compositum“ oder „-HCT“

Als Monosubstanz werden Xipamid (Aquaphoril®) und Indapamid (Fludex®) am häufigsten verordnet, sollten wegen der Zugehörigkeit zur Stoffklasse der Sulfonamide mit Allergierisiko, Leber und Nierentoxizität aber als Reservemittel eingestuft werden

Substanzen	Eliminations-halbwertszeit (h)	Wirkdauer (h)	Mittlere Dosis (mg)
Hydrochlorothiazid*	3-12h	8-12h	12,5-75mg
Chlortalidon Hydrosan®	44-60h	24-72h	25-50mg
Indapamid Fludex®	17h	24h	1,5mg
Xipamid Aquaphoril®	8-12h	24h	10-20mg

*Fixe Kombinationen mit ACE-Hemmern, K-Sparenden Diuretika, Schleifendiuretika, β-Blockern ect .verfügbar

Wirkung

Thiaziddiuretika hemmen den frühdistalen Na⁺-Cl⁻-Cotransporter und bewirken eine

schwächere, aber länger anhaltende Diurese als Schleifendiuretika. Sie verhindern die Ca^{2+} -Ausscheidung (wichtig bei Osteoporose) und erweitern Gefäße (über Ca^{2+} -aktivierte K^{+} -Kanäle, wichtig für Hypertonie).

Anwendung

Niedrig beginnen und auf mittlere Dosis steigern: Geringe Nebenwirkungsrate; höhere Dosierungen bewirken nur wenig Blutdrucksenkung bei erhöhtem Hyperglykämierisiko.

Die UAWs sind dosisabhängig:

Hypokaliämie (beobachten, kaliumreiche Kost, erst dann Kombination mit K^{+} -Sparern!)

Harnsäurewerte können steigen, unter mittlerer Dosierung ist die Auslösung eines Gichtanfalls aber selten.

α -Blocker

🧐 **Urapidil (Ebrantil®) ist der einzige α -Blocker, der zur Hypertonietherapie geeignet ist. Es handelt sich um eine Reservesubstanz. Bei Herzinsuffizienz (erhöhte Mortalität) und schwerer Arteriosklerose (Minderperfusion poststenotischer Gefäßabschnitte) ist Urapidil ungeeignet. Es ist Mittel der 1. Wahl in der Therapie der hypertensiven Krise.**

Von der Substanz können besonders Hypertoniker mit Prostatahypertrophie profitieren (retardierte Zubereitung). Erschlaffung der glatten Muskulatur von Blasen Hals, proximaler Urethra und Prostata machen die Substanz beim Prostatapatienten interessant, können aber zu Harninkontinenz führen. Die Wirkung besteht hauptsächlich in einer Vasodilatation, es tritt eine ReflEXTachycardie auf.

ACE-Hemmer

🧐 **ACE-Hemmer eignen sich in der Therapie aller Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Neben der antihypertensiven Wirkung eignen sie sich in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt und bei Herzinsuffizienz. Bei nierengesunden Diabetikern können sie einer diabetischen Nephropathie vorbeugen**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Limitierende Nebenwirkungen: Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie
- trockener Reizhusten: Tritt meist Wochen nach Therapiebeginn auf; gezielt danach Fragen! Bei Auftreten wechseln zu Sartanen
- Angioödem (Bradykinin-vermittelt): Auftreten nach Erstgabe, wird mit Steroid-Bolus therapiert. Wechseln zu Sartanen wird allgemein empfohlen, es gibt aber auch vereinzelte Berichte über „Sartanische Angioödem“

Empfohlene Substanz:

🧐 **Enalapril (lang wirksam, bewährt, generisch verfügbar)**

Weitere verfügbare lang wirksame ACE-Hemmer (schlechtere Datenlage, keine Vergleichsstudien): Lisinopril, Ramipril, Fosinopril. Die Wirkungszeit von Captopril ist für die praktische Anwendung zu kurz.

	Wirkungsmaximum (nach h)	Aktive Substanz	Eliminationshalbwertszeit (h)	Wirkdauer (h)	Mittlere Dosis (mg/d)
Enalapril Enalabene® "Ratio-pharm"®, Enalapril "1A Pharma"®	4-6	Enalaprilat	11	12-24	1-2x 5-10
Ramipril Ramipril® "Genericon" ® Ramipril "1A Pharma"®	6-8	Ramiprilat	13-17	24-48	1-2x 2,5-5
Lisinopril Lisihexal® Lisiniopril „Interpharm“®	6-8h	Lisinopril	13	24	1x 5-10

Sartane (Angiotensin II-Antagonisten)

Durch methodisch problematische Studien kam es zur Legendenbildung, gute Vergleichsstudien mit ACE-Hemmern liegen nicht vor.

😊 **Sartane sind den ACE-Hemmern in der Therapie der Hypertonie nicht überlegen. Da Sartane jedoch den Bradykininabbau nicht beeinflussen, tritt kein Reizhusten auf. Sartane sind deshalb Mittel der Wahl für Patienten mit nachgewiesener ACE-Hemmer-Unverträglichkeit;**

Der ACE-Hemmer kann abrupt abgesetzt werden; das Sartan soll analog dem ACE-Hemmer aufdosiert werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie,

Candesartan scheint bei Herzinsuffizienz Losartan und Valsartan überlegen³⁵:

	Wirkungsmaximum (nach h)	Aktive Substanz	Eliminations-HWZ (h)	Wirkdauer (h)	Mittlere Dosis (mg/d)
Losartan Cosaar®	5-6	Losartan und Metabolit	2 (Losartan) 6-9 (Metabolit)	24	1-2x 50
Valsartan Angiosan®, Diovan®	2	Valsartan	7	24	1x 80-160
Candesartan Atarcand®, Blopress®	3-5	Candesartan	13-17	24	1x 4-16

β-Blocker



Wenn die zahlreichen Kontraindikationen beachtet werden, sind alle lang wirksamen β-Blocker zur Anwendung in der antihypertensiven Therapie geeignet. Die β-Selektivität ist in den Hintergrund geraten, da auch die Rest β₂-Aktivität von sog. "Cardioselektiven" β-Blockern aufgrund der unvollständigen Selektivität bei großer Rezeptorreserve die typischen Nebenwirkung (bes. Auslösung von Asthma-Anfällen) zeigen.

Besonders Patienten mit koronarer Herzkrankheit bzw. Z.n. Herzinfarkt und Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln profitieren von β-Blockern. Bei Patienten mit Vorhofflimmern können β-Blocker die Fortleitung in den Ventrikel unterbinden; neben Amiodaron sind β-Blocker die einzigen Antiarrhythmika, die in Studien eine Lebensverlängerung zeigten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Kurzzeitige Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz, AV-Block, Bradycardie, Hypotension, Bronchospasmen, Verschlechterung einer paVkl
- Verschleierung der Symptomatik einer Hypoglykämie (Diabetiker!)
- Rebound-Phänomen: Werden β-Blocker schlagartig abgesetzt, kommt es zum sogenannten Rebound-Phänomen mit Tachycardie und exzessivem Blutdruckanstieg; es kann die Gefahr eines Myocardinfarktes bestehen. Daher dürfen β-Blocker nicht schlagartig abgesetzt werden, sondern müssen über einen Zeitraum von 4 Wochen ausgeschlichen werden (wöchentliche Dosisreduktion). Auch aufgrund des Rebound-Phänomens fallen Betablocker unter Dopingrichtlinien, daher Vorsicht bei Sportlern.



Kontraindikationen

- Bradycardie, Bradyarrhythmie
- häufige Hypoglykämie-Entgleisungen
- Asthma-Anamnese: Auch sog. "cardioselektive" β-Blocker können Asthma-Anfälle auslösen, nicht β-Agonisten verordnen, sondern β-Blocker absetzen!
- ob sie auch eine Verschlechterung einer bestehenden COPD auslösen können wird kontroversiell diskutiert. (siehe Kapitel COPD)
- Hypotonie: Systolischer Blutdruck <100 mmHg
- Zeichen peripherer Minderperfusion, periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVkl) ab Stadium II
- PR-Intervall >0.24 sek., AV-Block 2. oder 3. Grades (ohne Schrittmacher)
- Gleichzeitige Verabreichung von Verapamil, Diltiazem
- Alternative zu β-Blockern bei Vorliegen von Kontraindikationen: Amlodipin

Vorgehen



Einschleichend Dosieren; der gewünschte Effekt tritt oft erst nach 2-4 Wochen auf. Eine bestehende Herzinsuffizienz kann sich in dieser Zeit transient verschlechtern. (Patienten aufklären, überbrückend Diuretika). Danach in 2-4-Wochenrhythmus nach Befindlichkeit des Patienten die Dosis erhöhen, bis limitierende Nebenwirkungen (Bradycardie, Hypotonie) auftreten

Geeignete Substanzen (generisch)

🧐 Bisoprolol, retardiertes Metoprolol, Carvedilol (besitzt auch Wirkung auf alpha-Rezeptoren, damit Benefit bei Prostatahypertrophie)

	Selektivität	Lipophilie	Eliminations- halbwertszeit (h)	Dosis (mg/d)
Atenolol Atenolol „Genericon“ ®, etc.	$\beta_1 > \beta_2$	+	6	12,5-50
Metoprolol retardiert Seloken retard® (SR) etc.	$\beta_1 > \beta_2$	++	4	100-150
Bisoprolol Bisoprolol „ratiopharm“ ®, etc.	$\beta_1 > \beta_2$	++	10	7,5-10
Carvedilol Carvedilol „Hexal“ ®, etc.	$\beta_1 = \beta_2$, β_1 (10:1)	-	7	25-50

Nebivolol (Concor®)

ein selektiver β_1 -Blocker, HWZ 10-12h, max. TD 1x10mg, wird häufig mit dem Argument einer Verbesserung der Endothelfunktion und Vasodilatation durch Verstärkung der körpereigenen NO Freisetzung verschrieben. Der frequenzsenkende Effekt ist daher geringer, Die Blutdrucksenkung ist gut belegt. Bei koronarer Herzerkrankung war unter Nebivolol der gleiche Anstieg der Belastungstoleranz wie unter Atenolol messbar. Bei Behandlung von Herzinsuffizienz zeigt sich im Gegensatz zu Atenolol eine Abnahme des peripheren Widerstandes und eine Zunahme der Auswurfraction, Mortalitätsdaten fehlen, aber da der Patentschutz mittlerweile abgelaufen ist, wird es solche Daten auch nicht mehr geben. Die online-Zeitschrift „pharma-kritik“ 22/08 stuft die Substanz als Anwärter für die Behandlung der Herzinsuffizienz ein (www.infomed.org/pharma-kritik)

Sotalol

Eine Sonderstellung nimmt Sotalol ein. Die Substanz ist ein Razemat aus l-Sotalol welches als β -Blocker wirkt und d-Sotalol das als Antiarrhythmikum der Klasse III mit allen Risiken dieser Klasse wirkt. In 10% der Anwendungen zeigt Sotalol proarrhythmische Effekte und ist daher kritisch zu beurteilen. Handelsname: Sotacor®

Ca-Antagonisten

🧐 Ca-Antagonisten sind ein unterlegenes therapeutisches Prinzip in der antihypertensiven Therapie. Im Vergleich zu ACE-Hemmern und β -Blockern kommt es vermehrt zu Herzinsuffizienz sowie Verschlechterung der Nierenfunktion. Bei schwerer Arteriosklerose kann es zudem zu einem "Steal-Phänomen" kommen; dabei handelt es sich um eine Minderperfusion in poststenotischen Gefäßen. Amlodipin (generisch verfügbar; ein lang wirksames Dihydropyridin), ist aufgrund seiner langen Wirkdauer der einzige Kalzium-Antagonist, der sich für Therapie bei Hypertonie eignet! Die verbleibende Indikation ist das Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber β -Blockern; hier ist Amlodipin eine brauchbare Alternative

Hypertensive Krise, hypertensiver Notfall

Bei der hypertensiven Krise handelt es sich um einen exzessiven Blutdruckanstieg (meist über 180/120mmHg); als Symptome können Kopfschmerzen, Atemlosigkeit, Nasenbluten etc. auftreten; treten Organschäden auf, spricht man von einem hypertensiven Notfall. Zur Verhinderung von Komplikationen (Herzinfarkt, Hirnblutung, Herzversagen, Aortenaneurysma) sollten diese Patienten stationär aufgenommen werden (Monitoring) und intravenös therapiert werden.

Therapie der hypertensiven Krise

Die Blutdrucksenkung sollte zügig, aber kontrolliert erfolgen. Der Blutdruck soll hierbei um etwa 25% bzw. auf Werte um 160/110mmHg gesenkt werden, keinesfalls jedoch auf normale Werte.



**Geeignet sind kurz wirksame nicht retardierte orale Substanzen wie Metoprolol, Captopril. Alternativ: Urapidil (Ebrantil Amp.®)
Nifedipin und Nitroglycerin sind aufgrund unzureichender Steuerbarkeit nicht geeignet.**

In weiterer Folge muss eine bereits bestehende Blutdruckmedikation bzw. die Compliance (Rebound-Effekt durch eigenmächtig abgesetzten β -Blocker?) überprüft werden, um weitere krisenhafte Blutdrucksteigerungen zu vermeiden.

Therapie des hypertensiven Notfalls

Aufgrund bereits eingetretener oder unmittelbar drohender Organschäden hat die Therapie stationär unter Monitoring zu erfolgen. Mittels intravenöser Therapie (Urapidil: 12,5-25mg in 100ml NaCl 0,9% als Kurzinfusion; weitere Substanzen: Labetalol, Metoprolol, Clonidin) soll der Blutdruck innerhalb der 1. Stunde um 25% gesenkt werden; wird dieser Wert toleriert, soll weitere Senkung auf 160/110 mmHg innerhalb 6 Stunden erfolgen. Wird dies toleriert, kann der Blutdruck auf einen normalen Wert innerhalb 24-48 Stunden gesenkt werden. Ausnahmen: Patienten mit Aortendissektion (<100mmHg) oder Schlaganfall (höhere Werte); in beiden Fällen Antikoagulation, bei Schlaganfall ev. Fibrinolyse in einer Stroke-unit.

Kardiovaskuläre Prävention

Management des Cholesterins

🤖 Keine methodisch aussagekräftige Studie konnte eine Mortalitätsenkung durch Diät, Fischölkapseln, oder Antioxidantien beweisen. Nutzenbelege der Kreta-Diät sind zweifelhaft. Die leichte Verringerung der nicht tödlichen Herzinfarkte durch Cholesterin-Diät kann den Nutzen einer Statintherapie nicht annähernd erreichen, deshalb scheint es unverantwortlich Patienten mit einer gesicherten Statinindikation eine Diät als Alternative zu empfehlen.

🤖 Statinindikationen unabhängig vom Ausgangscholesterin

- Sekundärprävention bei Z.n. vaskulärem Ereignis
- manifeste Arteriosklerose oder KHK
- Diabetes + 1 weiterer Risikofaktor: Hypercholesterinämie, Hypertonie, Rauchen, Adipositas

🤖 Statinindikationen in der Primärprävention

- Risikostufe “hoch” gemäß New Zealand Risk Scale
- Risikostufe “moderat” und RR >160/955 oder Cholesterinquotient >7

Diät zur kardiovaskulären Prävention

Cholesterinreduktion, Fettreduktion und Modifikation

1982 wurden in der MRFIT-Studie (Multiple Risk Factor Intervention Trial) unter 360.000 amerikanischen Männern die 12.000 mit den höchsten Risiken ausgewählt, 1:1 in Kontroll- und Interventionsgruppe randomisiert. Die Interventionsgruppe verringerte die Cholesterinzufuhr auf 50%, reduzierte die ungesättigten Fettsäuren um 33% und steigerte die mehrfach ungesättigten um 25%. Zugleich erfolgte Raucherberatung und Anleitung zu körperlicher Aktivität. Erhöhter Blutdruck wurde mit einem Thiazid-Diuretikum behandelt.

Im Vergleich zu Kontrollgruppe lag nach 7 Jahren der Cholesterinspiegel in der Kontrollgruppe trotz Halbierung der Zufuhr über die Nahrung nur 2% unter der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe ereigneten sich 115 tödliche Herzinfarkte versus 124 in der Kontrollgruppe - kein signifikanter Unterschied. Die Gesamtmortalität war in der Interventionsgruppe mit 265 Todesfällen sogar numerisch höher als mit 260 in der Kontrollgruppe.

Ein Cochrane Review findet im Jahr 2000 eine geringe Senkung nicht tödlicher Herzinfarkte, aber keine Senkung der Gesamtmortalität.

Auch unter Einschluss der Daten der großen WHI-Studie erreicht die Mortalitätsenkung keine Signifikanz (RR 0,98; 95%CI 0,90-1,06)

50 Jahre nach Beginn des Cholesterinzeitalters existieren bis heute keine methodisch aussagekräftigen Studien die eine Mortalitätsenkung durch Cholesterin-Diät signifikant belegen.

Mittelmeer-Diät

Die geringe Herzinfarktrate der Kreter gibt Rätsel auf. Olivenöl mit niedrigem Anteil an mehrfach ungesättigten und hohem Gehalt an einfach ungesättigten Fettsäuren passt gar nicht ins Cholesterindiät-Schema. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung kommt deshalb zum Schluss, dass wegen der hohen Berge auf Kreta keine Oliven gedeihen. Die Verfasser planen auf Kosten der MUI eine Studienreise dorthin und werden berichten ☺

Das Arzneitelegramm 2-2010 findet in seinem Übersichtsartikel nur eine RCT (Lyon Diet-Heart) mit 600 Teilnehmern nach überstandenen Herzinfarkt. Olivenöl als einziges Fett wird in dieser Studie aber weitgehend durch eine spezielle Margarine ersetzt, deren Hersteller die Studie mitfinanziert. Die Intervention bestand lediglich aus einem einstündigen Beratungsgespräch zu Beginn und Interviews nach 8 Wochen und dann 1x pro Jahr.

Resultate: Primärer Endpunkt Reinfarkt Verum 2,6% Placebo 11,9% RR 0,27 95%CI 0,12-0,59
Gesamtmortalität 2,6 versus 6,6% RR 0,30 95%CI 0,11-0,82 nach 2,3 Jahren.

Das Ergebnis ist fast zu schön um wahr zu sein! Der überraschend große Effekt bei geringer Intervention in so kurzer Zeit gibt Grund zu Zweifeln. Die Firmen-Studie wurde auf Basis einer nicht geplanten Zwischenanalyse vorzeitig abgebrochen. Vorzeitige Studienabbrüche scheinen bei auffälligem Vorteil für eine der geprüften Behandlungen ethisch zwingend, es lässt aber auch die Möglichkeit zu, durch Abbruch im richtigen Augenblick, ein willkommenes Zufallsresultat zu erzeugen.

Fischöl

enthält Omega3-Fettsäuren und senkt den Triglyzeridspiegel. Auf den Gesamtcholesterinspiegel hat es keinen Einfluß, LDL wird sogar geringfügig gesteigert. Die Datenlage ist widersprüchlich. Die DART-Studie (Diet And Reinfarction Trial) in der Fisch empfohlen wurde (wer Fisch nicht mochte erhielt als Ersatz Fischölkapseln) zeigt eine signifikante Mortalitätssenkung. Die Bestätigungsstudie DART-2 in der überwiegend Fischölkapseln eingesetzt wurden findet aber ganz im Gegenteil einen Anstieg der Mortalität. Ein Cochrane Review zu Omega3-Fettsäuren kommt 2004 zu einem negativen Ergebnis. Die Verordnung von Fischölkapseln lässt sich somit derzeit nicht wissenschaftlich begründen, wer Fisch mag soll ihn aber weiter essen.

trans-Fettsäuren

Naturbelassene Öle und Fette enthalten fast ausschließlich die cis-Fettsäuren. Durch starkes Erhitzen und durch den chemischen Härtungsprozess bei der Erzeugung von Margarine und Frittierfett entstehen trans-Fettsäuren. Hauptquellen sind Pommes frites und kommerziell hergestellte Backwaren. Vielleicht ist es doch gesünder den Kuchen selber und mit Butter zu backen. Die meisten Leitlinien raten zu Beschränkung der trans-Fettsäuren auf max. 1% der Fette.

Antioxidantien Vitamin C, E, β -Karotin

In keiner Studie konnte eine Verminderung der kardiovaskulären Ereignisse bewiesen werden. Weder für Vitamin C noch E findet sich ein gesicherter Nutzen bei Herz-Kreislauf-erkrankungen, Krebs, Makuladegeneration oder Erkältungskrankheiten. Unter Vitamin E fand sich ein Anstieg der hämorrhagischen Insulte und der Gesamtmortalität, unter β -Karotin stieg bei Hochrisikopatienten die Inzidenz von Bronchus-Ca um 26% und die Mortalität am Bronchus-Ca um 18% an. Unter hochdosiertem Vitamin C nimmt die Intimadicke zu, bei Diabetikerinnen nach den Wechseljahren nehmen unter Einnahme von 300mg Vitamin C/d die vaskuläre Mortalität um 70%, die koronare Herzkrankheit um 107% und Schlaganfälle um 137% zu. (at 12-2004), Eine schwedische Arbeit fand 2010 einen Anstieg von Mammakarzinomen.

Homozystein



Von einer medikamentösen Senkung des Homozysteinspiegels ist abzuraten

Erhöhte Homozysteinspiegel korrelieren mit höheren kardiovaskulären Ereignisraten. Durch Gabe von Vitamin B6, B12 und Folsäure lässt sich der Homozysteinspiegel senken. Somit bestand die Aussicht einen modifizierbaren Risikofaktor behandeln zu können. Diese Annahme wurde durch Subgruppenresultate aus einer Schweizer Angioplastie-Studie gestützt. Der Unterschied lies sich aber nicht bei Stent-Patienten sondern ausschließlich in der kleineren Untergruppe der reinen Ballonkatheterdilatationen finden. Mittlerweile liegen unabhängig voneinander mehrere valide Studien vor, die keinen Vorteil fanden. Unter 200mcg B6, 6mcg B12 und 20mcg Folsäure erleiden 8,4% der 1814 Teilnehmer einen Reinsult, in der Kontrollgruppe 8,1%³⁶ in der FACIT-Studie mit 636 Patienten nach Stentimplantation ist die Rate an Restenosierungen in der Vitamingruppe höher 34% vs. 26%, und wird eine Revaskularisation bei 15,8% vs. 10,6% notwendig³⁷.

Mögliche Ursache: Folsäure soll das Wachstum der Intimazellen fördern (Folsan®)

Erhöht Kalzium das kardiovaskuläre Risiko?

Nach einer Metaanalyse³⁸ von randomisierten Doppelblindstudien steigt das relative Herzinfarktrisiko unter Einnahme von Kalziumtabletten um ca. 30%. Die Daten müssen wegen ihrer Schwächen mit Vorsicht interpretiert werden, beinhalten aber ein Risikosignal. Die bisherigen Daten zur üblicherweise verordneten Kombination von Kalzium mit Vitamin D lassen ein solches Risikosignal nicht erkennen. Systematische Auswertungen fehlen aber.

Wegen des nicht belegten Nutzens rät das Arzneitelegamm wir von Kalziumtabletten allein ohne Vitamin D zur Prophylaxe oder Therapie der Altersosteoporose ab. Auch für die Kombination aus Kalzium plus Vitamin D sehen die Autoren keine allgemeine Indikation zum Schutz vor Knochenbrüchen im Alter. Gerechtfertigt erscheint diese Supplementierung allenfalls bei an das Haus gebundenen Frauen im hohen Lebensalter. Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Kalzium soll zudem bei Einnahme von Osteoporosemitteln wie Bisphosphonaten sichergestellt werden.³⁹

36a-t 2-2004

37a-t 7-2004

38 BOLLAND, M.J. et al.: BMJ 2010; 341: C3691

39 a-t 2010; 41: 93-4

Gewichtsreduktion bei gesunden Übergewichtigen

Mit freundlicher Genehmigung des Verlags geben wir hier einen ungekürzten Artikel des Arztelegramms 12-1999 wieder (Anmerkung: Sibutramin wurde wie bereits vor 11 Jahren vom ARZNEITELEGRAMM prognostiziert 2010 endlich die Zulassung entzogen)

ABNEHMEN: MEHR SCHADEN ALS NUTZEN? ...

Zur Gewichtsreduktion bei gesunden Übergewichtigen

"Jeder dritte Deutsche ist zu dick!", warnt die Deutsche Adipositas-Gesellschaft auf ihrer letzten Tagung.¹ "Adipositas ist als eine chronische Krankheit zu bewerten", und "Gewichtsreduktion senkt die Gesamtmortalität um mehr als 20%", konstatiert die deutsche Adipositas-Leitlinie.² Diese wurde unter personeller und finanzieller "Mitarbeit" der Firma Knoll erstellt, Anbieter des Appetithemmers Sibutramin (REDUCTIL; a-t 9 [1998], 77; 2 [1999], 23). Ernährungswissenschaftler und Epidemiologen werden nicht müde, die Bevölkerung zu ermahnen, dass sie abnehmen muss, um Krebs und Herz-Kreislauf-Krankheiten vorzubeugen. Kaum jemand wagt zu widersprechen. Dabei gibt es erstaunlicherweise keine einzige prospektive kontrollierte Interventionsstudie, die die Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf das Krankheits- und Sterblichkeitsrisiko Gesunder untersucht hätte. Es stehen ausschließlich Daten aus epidemiologischen Studien zur Verfügung. Datenerhebung durch Fragebögen schränkt die Aussagekraft vieler dieser Studien zusätzlich ein.

Wer im Laufe seines Lebens zunimmt und wer nicht, scheint stark von der genetischen Veranlagung abzuhängen. In den reichen Industrieländern sind fast alle Menschen zumindest leicht überernährt. Manche können ihren Grundumsatz und damit die Kalorienverwertung erhöhen und so eine Gewichtszunahme vermeiden oder beschränken.^{3,4} Andere speichern überflüssige Kalorien direkt als Fett. Diese Fähigkeit war über Jahrtausende mit besserer Überlebenschance verbunden, etwa bei Krankheiten und Hungerperioden.

In einer Vielzahl von Studien wird das Mortalitätsrisiko bei Übergewicht untersucht.² Übergewicht geht häufiger als Normalgewicht mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Gicht, koronarer Herzkrankheit und Asthma einher. Theoretisch müsste daher auch das Risiko steigen, vorzeitig zu sterben. Tatsächlich findet sich in einigen epidemiologischen Studien eine lineare Abhängigkeit vom Körpergewicht.⁵ Nach zwei der längsten Untersuchungen nimmt dieser Zusammenhang jedoch mit dem Alter ab.^{6,7} Über 50-Jährige bzw. über 65-Jährige mit Body-Mass-Index (BMI*) zwischen 25 und 287 bzw. 326 kg/m² haben danach kein erhöhtes Risiko, vorzeitig zu sterben. Nach einer sehr großen holländischen Studie haben mäßig Übergewichtige (BMI zwischen 25 und 27) sogar das niedrigste Mortalitätsrisiko.⁸ Höhere Sterblichkeit bei schlankeren Menschen wird unter anderem dadurch erklärt, dass chronische Erkrankungen und vor allem Rauchen gleichzeitig gewichtsreduzierend und mortalitätssteigernd wirken (sogenannte Störgrößen oder Confounder). Nach einer amerikanischen Langzeitstudie haben aber auch schlanke gesunde Frauen, die niemals geraucht haben, ein höheres Mortalitätsrisiko als mäßig Übergewichtige.⁹ Die Interpretation dieser Daten wird dadurch erschwert, dass keine der Untersuchungen sämtliche Störfaktoren ausreichend berücksichtigt: So wird der sozialen Schicht und der Verteilung des Körperfetts, zwei Faktoren mit erheblichem Einfluss auf die Sterblichkeit,^{10,11} zu wenig Rechnung getragen.

Selbst wenn gesunde Menschen mit starkem Übergewicht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, folgt daraus noch nicht, dass Abnehmen die Gefährdung mindert. Gewichtsreduktion senkt zwar Blutdruck und Blutzucker. Die klinische Relevanz dieses Effektes ist jedoch nicht

geprüft. Bemerkenswert ist, dass dünnere Patienten mit Diabetes oder Hypertonie eine schlechtere Prognose haben als dickere.^{12,13} Für die behaupteten günstigen Auswirkungen des Abnehmens auf Gelenk- oder Lungenfunktion sowie Lebensqualität¹ fehlen Belege bei Gesunden. Mehrere Studien beschreiben eine erhöhte Sterblichkeit nach Gewichtsverlust. Ein Mangel der meisten Untersuchungen ist jedoch, dass sie nicht zwischen gewolltem und unbeabsichtigtem Gewichtsverlust unterscheiden. Ungewolltes Abnehmen kann auf Erkrankungen beruhen, die das Sterberisiko erhöhen.

Nur drei größere amerikanische Studien untersuchen die Auswirkungen beabsichtigter Gewichtsreduktion. Ende der 50er Jahre wurden 93.000 40- bis 64-jährige übergewichtige Frauen und Männer nach gewünschter Gewichtsabnahme sowie nach Befinden und Erkrankungen befragt und anschließend zwölf Jahre nachbeobachtet.^{14,15} Der dritten Untersuchung liegen retrospektive Angaben von 25.000 Frauen zwischen 55 und 69 Jahren über ihr Gewichtsverhalten seit dem 18. Lebensjahr zu Grunde. Die Nachbeobachtung beträgt drei Jahre.¹⁶ In keiner Studie wirkt sich Abnehmen für gesunde Übergewichtige günstig auf die Sterblichkeit aus. In Untergruppenanalysen, die sich am Umfang des verlorenen Gewichts oder der Geschwindigkeit des Abnehmens orientieren, weisen die statistisch signifikanten Ergebnisse sogar alle in die entgegengesetzte Richtung: Die Mortalität Gesunder steigt mit dem Gewichtsverlust. Die in der deutschen Adipositas-Leitlinie zitierte Reduktion der Gesamtmortalität um mehr als 20% stammt aus einer dieser Studien,¹⁴ betrifft aber nur Frauen mit Übergewichts-assoziierten Erkrankungen wie Diabetes oder Hypertonie. Die Verallgemeinerung dieses Effekts auf gesunde Frauen und Männer, wie sie in der als "Evidenz-basiert" bezeichneten Leitlinie vorgenommen wird, ist nicht zulässig.

Da sehr viele Versuche scheitern, das Gewicht dauerhaft zu reduzieren, sind Gewichtsschwankungen ("Jo-Jo"-Effekt) häufig. Von knapp 50.000 Krankenschwestern innerhalb der Nurses-Health-Studie berichten 5% über langfristig erfolgreiches Abnehmen. 55% geben dagegen mindestens einen Abnehmversuch mit anschließendem Wiederaufstieg des Körpergewichts im Laufe von 16 Jahren an.¹⁷ In prospektiven Studien gehen Gewichtsschwankungen zwischen zwei und fünf Kilogramm mit einer Zunahme der Sterblichkeit um 25% bis 65% einher.¹⁸ Auch diese Studien unterscheiden nicht zwischen gewollter und ungewollter Gewichtsabnahme und berücksichtigen nicht immer den Faktor Rauchen. Das Mortalitätsrisiko könnte daher überschätzt werden. In der Nurses-Health-Studie, der einzigen Studie, in der Gewichtsschwankungen nach gewollter Abnahme untersucht werden, ist der Jo-Jo-Effekt ein unabhängiger Risikofaktor für Cholezystektomien (relatives Risiko: 1,83). Je größer die Gewichtsschwankungen, desto höher das Risiko.¹⁷ Dass Diätversuche und gezügeltes Essverhalten wesentlich zu Ess-Störungen wie Bulimia nervosa beitragen, räumt auch die Leitlinie ein.²

Bereits kurz nach Ende des Zweiten Weltkrieges wurden in Deutschland Appetithemmer auf den Markt gebracht. Das erste Präparat, das zentrale Anoretikum Phenmetrazin (PRELUDIN) war zunächst rezeptfrei erhältlich, wurde dann verschreibungspflichtig und zuletzt Betäubungsmittel, bevor es schließlich wegen lebensbedrohlicher pulmonaler Hypertonien vom Markt verschwand (vgl. a-t 1 [1982], 13).¹⁹ Auch spätere zentrale Appetithemmer erwiesen sich in der Praxis bald als gefährlich. In den 60er Jahren erkrankten allein in Deutschland fast 1.000 Menschen nach Einnahme von Aminorex (MENOCIL) an irreversiblen, zum Teil tödlichen Hochdruck des Lungenkreislaufs (a-t 9 [1995], 90). Jüngstes Beispiel sind die wegen Herzklappenschäden weltweit aus dem Handel gezogenen zentralen Anorektika Fenfluramin (PONDERAX) und Dexfenfluramin (ISOMERIDE; a-t 9 [1997], 100; 10 [1997], 108). Das Risiko geschädigter Herzklappen nimmt unter Dexfenfluramin von 2,1% auf 7,6% zu.²⁰ Geht es nach dem europäischen Arzneimittelausschuss CPMP, stehen drei weitere amphetaminartige Mittel vor dem (a-t9[1999],95).

Obwohl für keinen Appetithemmer nachgewiesen ist, dass er mehr kann, als für die Dauer der Einnahme das Gewicht zu senken, herrscht trotz der vielen erzwungenen Marktrücknahmen kein Mangel an Nachfolgern. Derzeit sind der Lipasehemmstoff Orlistat (XENICAL) und der zentrale Appetithemmer Sibutramin (REDUCTIL) neu auf dem Markt. Sibutramin kann Blutdruck und Puls steigern. Es ist zu befürchten, dass die Amphetaminvariante wie ihre Vorläufer pulmonale Hypertonien auslösen kann. Orlistat hemmt die Aufnahme fettlöslicher Vitamine. Schmierige Durchfälle und Stuhlinkontinenz werden von einigen "Experten" als erzieherische Wirkung des Mittels bei Diät-Non-Compliance begrüßt. In klinischen Studien ist der Lipasehemmer mit häufigeren Brustkrebserkrankungen in Verbindung gebracht worden (a-t 9 [1998], 77).

Jo-Jo-Effekte sind bei pharmakologisch erzielter Gewichtsreduktion inbegriffen. Werden die Mittel abgesetzt, steigt das Gewicht wieder an. Gewichtsschwankungen verführen Ärzte und Patienten dazu, die Therapie über den zugelassenen Zeitraum hinaus fortzusetzen. Die schottische Leitlinie zur Behandlung von Übergewicht, eine der herausragenden Referenzen der deutschen Leitlinie, hat auf den "Absturz" von Fenfluramin und Dexfenfluramin reagiert und empfiehlt keinen Appetithemmer mehr.²¹

Das heute gesellschaftlich vorherrschende Schönheitsideal, der Imperativ zur Model-Figur in den Medien sowie allgegenwärtige ärztliche Ermahnungen zur Gesundheitspflicht und Diät für Übergewichtige lösen bei Betroffenen Schuldgefühle, Kummer und Depression aus.²² Selbst Normalgewichtige, denen in einer experimentellen Studie mitgeteilt wird, dass sie zu dick seien, reagieren mit Depression und Minderwertigkeitsgefühl.²³ Übergewichtige sind in unserer Gesellschaft Diskriminierungen und Schmähungen ausgesetzt.²⁴ Unabhängig von ihrem ursprünglichen sozioökonomischen Status und ihrer Begabung erhalten sie in den USA eine schlechtere Schulausbildung, verdienen jährlich etwa 6.700 US Dollar weniger als Schlankere und haben eine deutlich geringere Chance zu heiraten.²⁵ Auch in Europa haben sie unabhängig vom ursprünglichen sozialen Status, von Intelligenz und Ausbildung schlechtere Aufstiegschancen.¹¹ Die Auswirkungen dieser sozialen Benachteiligung übergewichtiger Menschen auf das Erkrankungs- und Sterberisiko sind nicht untersucht.

 **FAZIT:** Für ärztliche Ermahnungen an gesunde Übergewichtige zum Abnehmen, jetzt auch in Form einer "Evidenz-basierten" Leitlinie, gibt es keine valide Datenbasis. Die derzeit beste Evidenz lässt keinen Nutzen im Sinne eines verringerten Mortalitätsrisikos durch Abnehmen erkennen. Es gibt vielmehr Hinweise, dass das Sterblichkeitsrisiko dieser Menschen durch Gewichtsreduktion sogar zunimmt. Das gesellschaftlich vorherrschende Schönheits- und Gesundheitsideal setzt übergewichtige Menschen einem starken psychosozialen Druck aus und diskriminiert sie. Bevor gesicherte Empfehlungen für gesunde Übergewichtige ausgesprochen werden können, sind die Ergebnisse randomisierter Interventionsstudien abzuwarten.

* Körpermassenindex = Gewicht in kg geteilt durch quadrierte Körpergröße in m;
Normalgewicht: BMI = zwischen 18,5 und 25

© 1999 arznei-telegramm, Nachdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Verlages

Cholesterinsenkung mit Medikamenten

Fibrate: WHO-Studie (Clofibrat)

Aus 30.000 Männern in Edinburg, Prag und Budapest werden 10.000 mit den höchsten Cholesterinwerten ausgewählt. Clofibrat wird 5 Jahre mit Placebo verglichen, es fanden sich keine Unterschiede zwischen Edinburg, Prag und Budapest.

WHO-Studie	Placebo	Clofibrat
Nicht tödliche Herzinfarkte	174	131
Gesamtmortalität	87	128

 **Trotz deutlicher Cholesterinsenkung stieg die Gesamtmortalität. Fibrate werden nur mehr bei exzessiver Triglyceriderhöhung eingesetzt. Kombinationsbehandlung von Fibraten mit Statinen erhöht das Rhabdomyolyserisiko!!!**
Präparate: Bezafibrat, (Bezalip®)

Statintherapie die wichtigsten Studien

Studie	EXCEL	4S	WOSCOPS	CARE	AFCAPS	LIPID
Wirkstoff	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Pravastatin	Lovastatin	Pravastatin
Teilnehmer	Gesunde	KHK	Gesunde	KHK	Gesunde	KHK
Cholesterin	258	263	272	209	221	155-271
Cholesterinsenkung %	?	25	20	20	19	18
Teilnehmer/Kontrollgruppe	6600/1650	2221/2223	3302/3293	2081/2078	3304/3301	4512/4502
Anteil Männer %	59	82	100	86	85	83
Gesamtmortalität	+0.3%	-3.3%***	-0.9%	-0.77%	+0.09%	-3%***
KHK-Mortalität	?	-3.5%***	-0.42%	-1.1%	-0.12%	-1.9%***
nicht tödliche Infarkte	?	-6.7%***	-18%***	-1.8%*	-2%***	-2.9%***
Zahl KHK-Tote/Kontrolle	?	111/189***	38/52	96/119	11/15	287/373***
Gesamt-Todesfälle/Ko	?	182/256***	106/135	180/196	80/77	498/633***
Zahl nicht tödl. MCI/Ko	?	353/502***	143/204***	135/173*	116/183#	336/463***

unter Einbeziehung der schweren Angina pectoris signifikant CI 99.9% , *signifikant CI 95% , ***signifikant CI 99.9%

Quelle: (Ravnskov U. "Mythos Cholesterin" S. 196 Hirzelverlag Stuttgart 2004)

🤖 Die Effekte der Statintherapie variieren zwischen deutlichem Rückgang bis zu leichtem Anstieg der Mortalität. Statine können 25-30% der vaskulären Ereignisse verhindern. Die Zunahme der Mortalität in einzelnen Studien deutet aber auch auf Risiken hin. Bei hohem vaskulärem Risiko überwiegt der Benefit, bei geringem das Behandlungsrisiko. Auffallend ist, dass in Studien mit niedrigem vaskulärem Risiko und hohem Frauenanteil der Nutzen besonders gering bleibt. Ausschlaggebend für eine Statinindikation ist deshalb nicht der gemessene Cholesterinspiegel sondern die Höhe des vaskulären Risikos.

New Zealand Risk Scale

Im Zuge der Österreichischen Vorsorgeuntersuchung ist die Errechnung der 5-Jahres-Risikos mit der New Zealand Risk Scale vorgesehen. Die meisten EDV-Praxisprogramme haben diesen Risikorechner in der Software integriert. Eine Farbtabelle zur manuellen Bestimmung findet sich in der Innenseite des Buchrückens. Bitte beachten Sie die Unterschiede im Effekt des Cholesterinquotienten (Gesamtes Chol. geteilt durch HDL) zwischen Männern und Frauen. In 4 Tabellen für Diabetiker/Nichtdiabetiker, Raucher/Nichtraucher zeigen die Spalten den Cholesterin-Quotienten von 4-8, die Zeilen den Blutdruck getrennt für Männer und Frauen in Blöcken für die Lebensdekade. Bei Risikostufe "hoch" besteht eine statistische Wahrscheinlichkeit von 15-20% für einen tödlichen/nichttödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall in den nächsten 5 Jahren. Von diesen 15-20 Ereignissen können ca. 6 durch eine Statintherapie verhindert werden, daraus errechnet sich eine NNT=16/5Jahre. Ab dieser Risikostufe ist eine Primärprävention mit Statinen gesichert. Bei der Risikostufe "moderat" gilt es im Einzelfall und unter Miteinbeziehung des Patienten zu entscheiden. In bestimmten Situationen unterschätzt die New Zealand Risk Scale das Risiko möglicherweise, die schwarzen Punkte in den Farbfeldern machen darauf aufmerksam. Im Gegensatz zum AHA Risk Calculator für unter 40-Jährige berücksichtigt die New Zealand Risk Scale die Familienanamnese nicht. Allgemein gelten vaskuläre Ereignisse bei männlichen Blutsverwandten 1.° vor dem 55.Lj. und bei weiblichen vor dem 65.Lj. als relevant.

Welches Statin?

Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin

In der Tabelle der wichtigsten Cholesterinstudien fällt ein relativ schlechteres Abschneiden von Lovastatin im Vergleich zu Simvastatin und Pravastatin auf. Für diese beiden Substanzen gibt es die validesten Daten. Laut Pressemitteilung des IQWiG (staatl. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit des Gesundheitswesens, BRD) vom 12.09.2007 gibt es keine Belege für eine Unterlegenheit dieser beiden Substanzen gegenüber Atorvastatin. Bei Diabetikern existieren nach Ansicht des IQWiG ausschließlich für Simvastatin valide Daten. Bei hohem Risiko errechnet sich für Simvastatin eine NNT=16/5Jahre, bei geringem NNT=40/5 Jahre. Am "Goldstandard" Simvastatin werden alle weiteren Statine gemessen. Pravastatin und Atorvastatin (Sortis®) werden als gleich wirksam bewertet, Simvastatin verursacht von diesen drei die geringsten Behandlungskosten.

🤖 **Fazit: Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin scheinen vergleichbar gut zu wirken, die bessere Datenlage und der Preis sprechen für Simvastatin als Mittel der 1. Wahl, bei Unverträglichkeit sollte Pravastatin und dann Atorvastatin versucht werden.**

Rosuvastatin

Neben den bereits genannten 4 Statinen sind derzeit 2 weitere am Markt. Rosuvastatin wirkt mit besserer LDL-Senkung, einem Surrogatparameter. Seit Veröffentlichung der JUPITER-Studie 2009 sind auch Mortalitätsdaten verfügbar, bei Patienten mit niedrigem Risiko fand sich eine NNT=125/2Jahre, auf 5-Jahre hochgerechnet wären das eine NNT=50/5Jahre, da nicht sicher ist ob in den Jahren 3-5 der Nutzen linear weiterwächst bleibt es eine grobe Näherung. Die Definition eines LDL-Zielwertes <100mg% soll für diese Substanz eine Indikation schaffen. Der durch Meinungsbildner-Konsensus festgelegte Surrogatparameter stützt sich nicht auf Mortalitätsdaten, die Empfehlung hat den niedrigsten Evidenzgrad E. Der etwa 8-fach höhere Preis gegenüber Simvastatin sollte mit überlegt werden. In einer Aussendung des NICE wird überdies auf neu manifestierten Diabetes unter Rosuvastatin-Therapie mit einer NNH=160/2Jahre hingewiesen, dies bedarf noch weiterer Daten. (Crestor®)



Fazit: Reservemittel bis zum Vorliegen von vergleichbaren 5-Jahresdaten

Fluvastatin

Im Vergleich zu Simvastatin ist Fluvastatin um 20% billiger und damit das preiswerteste Mittel am Markt. Die Daten für Fluvastatin in der FLARE-Studie sind schwächer als die der Standard-Statine. Nach Therapieumstellung von Simvastatin auf Fluvastatin verdreifacht sich in einer retrospektiven Neuseeländischen Studie die vaskuläre Ereignisrate, unklar bleibt ob das Mittel unterdosiert war.



Fazit: Reservemittel

Pitavastatin (Livazo®)

senkt LDL ähnlich wie Standard-Statine, Rhabdomyolyse als Störwirkung wie bei allen Statinen, keine klinischen Endpunktdaten zur Senkung von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität.



Fazit: neu, noch nicht generisch verfügbar, verteuert Therapie ohne Zusatznutzen⁴⁰.

Ezetimib

Die Kombination aus Ezetimib und 20mg Simvastatin (Inegy®) senkt den Cholesterinwert wesentlich stärker (141,3mg%) als 40mg Simvastatin (192,7mg%). In den Daten der ENHANCE-Studie die erst auf Druck der FDA 2 Jahre nach Studienabschluss von Hersteller herausgegeben wurden, stieg die Intimadicke (primärer Endpunkt) unter Ezetimib+ 20mg Simvastatin um 0,011mm doppelt so stark im Vergleich zu 40mg Simvastatin (0.0058mm). Offene Fragen über mögliche Tumorentstehung unter Ezetimib und ein exorbitanter Preis sprechen gegen die Anwendung.

Fazit: Abzuraten



Am Beispiel Ezetimib zeigt sich, dass grundsätzlich von der Senkung eines Surrogatparameters, hier dem Cholesterin, nicht 1:1 auf den Benefit hochgerechnet werden darf. Ähnliches zeigt sich bei Cholesterinsenkung durch Fibrate und dem HbA1C-Zielwert für ältere Diabetiker. Surrogatparameter sind manchmal nützliche Hilfsmittel, aber nie Selbstzweck. Für die Behandlungsentscheidung sind Morbiditäts und Mortalitätsdaten entscheidend. Um auch unbekannte UAW's ins Kalkül zu ziehen, darf nicht nur die Erkrankungsrate und die krankheitsbezogene Sterblichkeit herangezogen werden, auch die Gesamtmortalität muss stimmen z.B.: WHO-Studie (Clofibrat), AFCAPS-Studie (Lovastatin bei Gesunden mit nur gering erhöhtem Cholesterin)

NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT)

Zahl der Patienten die 1 Jahr behandelt werden müssen um 1 Todesfall zu verhindern

Intervention	Behandlungsgrund	NNT
ASS 100mg	Todesfall bei Z.n. Myokardinfarkt	187
ASS 100mg	Todesfall bei Z.n. Apoplex	162
β-Blocker	Todesfall bei Z.n. Myokardinfarkt	79
ACE-Hemmer	Todesfall bei Herzinsuffizienz NYHA II-III	75
ACE-Hemmer	Todesfall bei Herzinsuffizienz NYHA IV	3,3
Thiazid-Diuretikum /β-Blocker	Todesfall bei Hypertonie Patient <60a	835
	Todesfall bei Hypertonie Patient 60-70a	230-360
	Todesfall bei Hypertonie Patient 70-85a	63

Zahl der Patienten die 1 Jahr behandelt werden müssen um 1 Krankheitsfall zu verhindern

Statin	Risiko "hoch" nach New Zealand risc scale	80
Macumar/ASS100mg	nicht valvuläres VH-Flimmern, Verhütung Apoplex/tödlicher Apoplex <65a ohne weitere Risiken 65-75a mit DM, Hypertonie oder Herzinsuffizienz >75a mit DM, Hypertonie oder Herzinsuffizienz nach Insult	∞/∞ 25/56 15 12/33
ASS 100	Verhütung Re-Infarkt Verhütung Re-Insult	125 306
Antibiotikum	akute Otitis media, Verminderung der Symptome	17

Quelle: at5-1998

Diabetes Typ2

🧐 Diagnosestellung

Das HbA1C ist zur Kontrolle, ob das individuelle Therapieziel erreicht wurde, aber nicht zur Diagnosestellung des Diabetes geeignet.

Die Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 wird gestellt, wenn der Nüchternblutzucker bei zwei unabhängigen Messungen $>125\text{mg/dl}$, der Nicht-Nüchternwert zweimalig $>200\text{mg/dl}$ war, oder im Grenzbereich von $100\text{--}125\text{mg/dl}$ lag und durch einen oralen Glukosetoleranztest $>200\text{mg/dl}$ bestätigt wird. Bei Patienten mit typischen Diabetes bedingten Komplikationen (z.B. Polyurie, Polydipsie, ansonsten unerklärlicher Gewichtsverlust) reicht eine einmalige Nicht-Nüchtern-Bestimmung mit einem Glukosewert von $>200\text{mg/dl}$ zur Diagnosesicherung aus.

Nüchterblutzucker

normal: $<100\text{mg}$

gestörte Nüchternglukose: $100\text{--}125\text{mg}\%$

Diabetes mellitus $>125\text{mg}\%$

oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

nüchtern 75g Glukose in 200ml Wasser, Messung nach 2 Stunden:

normal: $<140\text{mg}\%$

gestörte Glukosetoleranz: $140\text{--}200\text{mg}\%$

Diabetes mellitus: $>200\text{mg}\%$

🧐 Therapeutischer Stufenplan

Der HbA1C-Zielwert sollte altersabhängig festgesetzt werden

1.	Mit dem Patienten individuellen HbA1c-Wert festlegen: Die Therapieziele sollen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes individualisiert werden. Sie hängen unter anderem ab von Morbidität, Alter und Lebenserwartung, eingeschränkter Lebensqualität und sozialer Diskriminierung (z. B. Probleme auf dem Arbeitsmarkt, Berufseinschränkungen) HbA1c-Zielwert $<65\text{a} \leq 7,0\%$, $65+ \leq 8,0\%$
2.	Grundsätzlich mit nicht medikamentösen Maßnahmen beginnen: Ernährungsberatung, Bewegungstherapie. Motivation zur Teilnahme an strukturierten Schulungsprogrammen.
3.	Erst wenn nach 3-6 Monaten individueller HbA1c-Zielwert nicht erreicht wird und keine Diabetes bedingten Symptome vorlagen, Beginn mit einer medikamentösen BZ-Senkung BMI >26 : Mittel der 1. Wahl Metformin (bei Kontraindikation Sufonylharnstoff) BMI <26 : Mittel der 1. Wahl Sulfonylharnstoff (bei Kontraindikation Insulin)
4.	wenn nach 3-6 Monaten individueller HbA1c-Zielwert nicht erreicht wird, neuerliche Therapiezielvereinbarung und Schulung so noch nicht erfolgt. Eventuell kann die Kombination der beiden oralen Antidiabetika erwogen werden. Es fand sich allerdings in einer kleinen Untersuchung eine Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität unter dieser Kombination (UKPDS 1998), alternativ Beginn einer Insulintherapie.

	CAVE: Für die neueren Antidiabetika (Glinide, Glipide, Glitazone) ist zwar eine blutzuckersenkende Wirkung belegt (Surrogatparameter!), patientenrelevante Endpunktstudien weisen bislang jedoch keinen Benefit für diese neuen Präparate auf. Details im Kapitel „Wirksamkeitsbewertung der Antidiabetika“
5.	wenn nach 3-6 Monaten individueller HbA1c-Zielwert nicht erreicht wird. Neuerliche Therapiezielvereinbarung mit dem Patienten und Überweisung zum Facharzt oder Diabetesambulanz erwägen. Anmerkung: Bei Nichterreichen des HbA1-Zieles in Stufe 4 wird in den meisten Leitlinien die Gabe von Glitazonen vorgeschlagen. Aber die Verbesserung des Surrogat-Parameters HbA1C ist kritisch gegen das Herzinsuffizienz- und Infarktrisiko dieser Stoffklasse abzuwägen. „Die Herzinsuffizienz ist das Karzinom der Kardiologie“ (Pachinger) Mittlerweile wird aufgrund einer Erhöhung kardiovaskulärer Komplikationen die Marktrücknahme von Rosiglitazon erwogen. Näheres in Kapitel: „Der Nutzen der Blutdrucksenkung ist der strikten Blutzuckersenkung weit überlegen“ und in „Wirksamkeitsbewertung oraler Antidiabetika“

😊	Blutdrucksenkung Therapie-Ziel: Messung durch den Arzt: <140/90, Selbstmessung: <135/85mmHg Beleg: In der ACCORD-Blutdruckstudie (N. Engl. J. Med. 2010; online 14. März 2010) lässt sich bei 4.700 Patienten mit Typ-2-Diabetes innerhalb von knapp fünf Jahren kein klinischer Nutzen eines Blutdruckzielwertes von systolisch < 120 mmHg im Vergleich zu dem Standardzielwert <140 mmHg belegen.
😊	30 Selbstmessungen in 10 Tagen Durchschnitt <135/85 oder 30/7 Regel <7 Werte über 135/85

😊	Lipidsenkung: unabhängig von LDL und Gesamt-Cholesterin Mittel der 1. Wahl: 40mg Simvastatin (oder Pravastatin) abends
😊	Primärprävention: bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko: Hypertonie, Rauchen, positive Familienanamnese, HDL <35mg%, LDL >190mg%, Retinopathie, Makulopathie, Mikroalbuminurie (TA S:60)
	Sekundärprävention bei manifester Atherosklerose zwingend

😊 Der Nutzen der Blutdrucksenkung ist der strikten Blutzuckersenkung weit überlegen

Der ACCORD-Studienarm mit normnaher Blutzuckereinstellung wurde sogar wegen erhöhter Sterblichkeit gestoppt (AT 2-2008 S:18-19). Die verringerte Sterblichkeit von übergewichtigen Diabetikern unter Metformin (Glucophage®, Diabetex®), ist nicht auf die Blutzuckersenkung zurückzuführen, die Kombination mit Sulfonylharnstoffen geht in der UKPDS sogar mit signifikant erhöhter Sterblichkeit einher. Deshalb haben wir in diesem Leitfaden nicht die möglichst normnahe Einstellung mit HbA1c <6,5 vorgeschlagen, wie von der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) sowie der ÖGAM gefordert, sondern orientieren uns an die rezent publizierten Studien zur normnahen Blutzuckersenkung (ADVANCE; ACCORD, VADT, UKPDS 33 und 34, Kumamoto), in der kein additiver Benefit durch eine Blutzuckersenkung auf Werte <7% HbA1c erreicht wurde.

Ereignis	Blutzucker-NNT intensiv versus konventionell Bz nüchtern <110 versus 250mg % erreichtes HbA1c 7% versus 7,9%	Blutdruck-NNT intensiv versus konventionell erreichter RR 144/82 versus 154/87
Gesamtmortalität	100	21
Diabetesbezogener Tod	91	15
tödlicher MCI	250	29
Schlaganfall	176	20
Herzinsuffizienz	333	22
mikrovaskuläre Kompl.	36	14

Quelle: Therapie aktiv S:19

Diskussion zum HbA1C-Zielwert

Der HbA1C-Zielwert ist Gegenstand heftiger Diskussionen. Hier spielen auch wirtschaftliche Interessen eine Rolle*. Ein niedriger Zielwert kann mikrovaskuläre Komplikationen besser vorbeugen, führt aber zur Mehrfachmedikation und einer Zunahme von Hypoglykämien. Der ACCORD-Studienarm mit normnaher Blutzuckereinstellung musste wegen erhöhter Sterblichkeit abgebrochen werden.

Die österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin (ÖGAM) hat ein Konsensusstatement zur Therapie des Diabetes mellitus herausgegeben und gibt als HbA1C Zielwert 6,5 % an. In der Therapieübersicht wird auch 3-fach Kombinationen mit Glitazonen als zugelassen angeführt.

Die österreichische Diabetes-Gesellschaft (ÖDG) hat 2008 wegen der aktuellen Datenlage den HbA1C-Zielwert auf < 7 % angehoben. „Dieses Ziel ist mit Hilfe des Metformin als Basistherapie, nötigenfalls in Kombination mit Glitazonen oder Sulfonylharnstoffen anzusteuern“ berichtet die „Medical Tribune“.

Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der Accord- und Advance-Studie 09.07.2008:

„...Für die praktische Therapie folgt aus den Studien, dass eine Absenkung des HbA1C auf 6,5 % gegenüber einem Zielwert von 7 % für den Patienten vorteilhaft sein kann, aber nur angestrebt werden soll, wenn

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden, der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht, wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d.h. In der Regel mehr als zwei), und insbesondere die Beibehaltung solcher Kombinationen vermieden werden.“

*Anmerkung der Herausgeber: In dem nahe-normoglykämischen ACCORD-Studien-Arm hatten ca. 28% der Probanden > 10 Kg Gewichtszunahme. Sie werden im KPJ bemerken, dass die klar negative pharmakologische Bewertung der Glitazone - die Sie im Studium gelernt haben - in der Praxis noch nicht angekommen ist. Empfehlungen von Fachgesellschaften werden von vielen Ärzten als Richtschnur genutzt, Fachgesellschaften sind meist auf die finanzielle Unterstützung von Sponsoren angewiesen, darin liegt ein potentieller Interessenskonflikt.

Lesen Sie am Ende des Kapitels „Glitazone“ die aktuellen Indikationseinschränkungen der

ACCORD UND ADVANCE

... zur Nutzen-Schaden-Bilanz der normnahen Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetes

Mit freundlicher Genehmigung des Verlages geben wir hier einen Übersichtsartikel aus dem Arzneitelegamm 7-2008 wieder:

„Nach Beobachtungsstudien nimmt das Risiko makro- und mikrovaskulärer Spätschäden bei Typ-2-Diabetes mit dem Anstieg des glykierten Hämoglobins zu, pro 1% HbA1c-Anstieg um 18% bzw. mehr als 30%. Der Umkehrschluss, dass die diätetische oder medikamentöse Blutzuckersenkung das Risiko mindert, liegt nahe, ist aber ohne Belege aus randomisierten Interventionsstudien nicht zulässig. Für die älteren, oft übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes ergibt sich aus den bisherigen randomisierten kontrollierten Langzeitstudien - den zwei kleineren (UGDP und Veterans-Affairs-Diabetes-Pilotstudie) sowie der großen UKPDS - kein Nachweis eines relevanten klinischen Nutzens durch die intensive Blutzuckertherapie. In der UKPDS-Hauptstudie wird zwar der primäre große Sammelendpunkt (\"jeder Diabetesbedingte Endpunkt\") signifikant reduziert (41% vs. 46%, Number needed to treat = 20 über 10 Jahre). Die Minderung beruht aber wesentlich auf dem einzigen günstig beeinflussten Einzelendpunkt, der Laserkoagulation der Netzhaut, bei dem es sich um einen weichen Endpunkt handelt, der durch die Entscheidung der behandelnden Ärzte mitbeeinflusst wird und der daher in einer offenen Studie verzerrungsanfällig ist. Harte klinische Endpunkte wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Amputation und die Sterblichkeit werden in der UKPDS-Hauptstudie ebenso wenig gemindert wie in der UGDP oder der Veterans-Affairs-Diabetes-Pilotstudie. Die in einer kleinen Substudie beobachtete Mortalitätssenkung unter Metformin (GLUCOPHAGE, Generika) bei Übergewichtigen kann nicht (allein) auf die HbA1c-Senkung zurückgeführt werden, weil ein solcher Effekt bei ähnlicher Blutzuckereinstellung unter Insulin oder Sulfonylharnstoff nicht auftritt. Das Ergebnis ist daher als substanzspezifische Wirkung oder als Zufallsbefund zu interpretieren. Eine Bestätigung fehlt nach wie vor. Andererseits ergeben sich aus den Studien Hinweise auf Schädigungen unter der intensiven Therapie: Der Tolbutamid (außer Handel: RASTINON)-Arm der UGDP-Studie wird wegen erhöhter kardiovaskulärer Sterblichkeit vorzeitig gestoppt. Unter der Kombination aus Sulfonylharnstoff plus Metformin in einer Substudie der UKPDS sterben signifikant mehr Patienten als bei Einnahme von Sulfonylharnstoff allein.

Obwohl demnach die Mehrheit der Patienten von dieser Strategie nicht profitiert, aber geschädigt werden kann, wird in nationalen und internationalen Leitlinien, z.B. der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, die möglichst normnahe Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetes seit Jahren generell empfohlen. In den beiden jetzt publizierten großen offenen randomisierten Studien ACCORD und ADVANCE* wird der Nutzen der intensiven Blutzuckertherapie - wie in Leitlinien empfohlen mit allen verfügbaren Antidiabetika - endlich überprüft. Der Intensivarm der ACCORD-Studie musste im Februar wegen Übersterblichkeit vorzeitig gestoppt werden (a-t 2008; 39: 18-9). Der Präsident der Deutschen Diabetes-Gesellschaft sieht in diesem Ergebnis aber keinen Anlass, aktuelle Leitlinien infrage zu stellen...Die blutzuckersenkende Therapie wird in ACCORD anscheinend aggressiver durchgeführt. Therapieziel in der Interventionsgruppe ist ein HbA1c unter 6% im Vergleich zu 7% bis 7,9% in der Kontrollgruppe. Das HbA1c sinkt in der Interventionsgruppe innerhalb von vier Monaten nach Studienbeginn um 1,4%, die maximale Senkung um 1,7%, die bis Studienende anhält, ist nach einem Jahr erreicht. In ADVANCE ist das Therapieziel in der Interventionsgruppe ein HbA1c von höchstens 6,5%, das HbA1c sinkt in dieser Gruppe im ersten halben Jahr um etwa 0,5%, die maximale Senkung um etwa 1% ist nach etwa drei Jahren erreicht. Wie aggressiv der Blutzucker gesenkt wird, lässt sich auch an der Menge der verordneten Antidiabetika ablesen. Auffällig ist besonders die Steigerung der Glitazonverordnungen in der*

Interventionsgruppe der ACCORD-Studie von eingangs 20% auf über 90%, überwiegend Rosiglitazon (AVANDIA®). 52% der Patienten dieser Gruppe verwenden drei verschiedene orale Antidiabetika plus Insulin (Kontrollgruppe 16%). Die intensive Therapie geht in beiden Studien mit signifikanter Zunahme schwerer Hypoglykämien und mit höherem Körpergewicht einher...

In keiner der beiden Studien wirkt sich die normnahe Blutzuckereinstellung günstig auf den primären makrovaskulären Endpunkt aus, der Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingten Tod umfasst (ACCORD: 6,9% vs. 7,2%, ADVANCE: 10,0% vs. 10,6%). In ACCORD steht einer signifikanten Senkung der Rate nicht tödlicher Herzinfarkte eine signifikante Steigerung der Sterblichkeit in etwa gleichem Ausmaß gegenüber. Hinweise auf eine spezifische Ursache für die Zunahme der Todesfälle in der Interventionsgruppe finden die Autoren nicht. Übersterblichkeit wird in ADVANCE nicht beobachtet, allerdings auch kein günstiger Effekt auf die Mortalität oder auf Einzelkomponenten des makrovaskulären Endpunktes.

Auf der Basis der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien lässt sich eine normnahe Blutzuckereinstellung für die Mehrheit der Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht begründen. Im Hinblick auf die makrovaskulären Folgeerkrankungen, die die größte Relevanz haben, ist nach wie vor kein Nutzen belegt, weder bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes noch bei fortgeschrittener Erkrankung. Der Minderung neu auftretender Makroalbuminurien durch die Intensivtherapie in ADVANCE um 1,2% steht die Zunahme schwerer Hypoglykämien um 1,2% gegenüber. Es bleibt zudem unklar, inwieweit dieser Nutzen auf die Blutzuckersenkung und nicht viel mehr auf die in der Interventionsgruppe ebenfalls bessere Blutdruckeinstellung zurückzuführen ist. Nach den Daten der ACCORD-Studie kann die intensive Blutzuckertherapie Patienten nicht nur durch Zunahme schwerer Hypoglykämien, sondern auch durch Übersterblichkeit schädigen.“

Altersabhängiger Blutzuckerzielwert

Die Festlegung der individuellen Therapiezielvereinbarungen sollte in Hinblick auf Alter und dem Gesundheitszustand des Patienten getroffen werden. Dies bedeutet nicht, dass das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen mit zunehmenden Alter terminiert ist, sondern dass nur für Studien, die hauptsächlich jüngere Patienten im Alter bis zu 65 Jahre eingeschlossen haben, der

Nutzen zur Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen durch eine blutzuckersenkende Therapie bewiesen wurde. Diese Studien beschränken sich natürlich nur auf das chronologische Alter; eine Interpretation in Abhängigkeit ihres Alters und ihrer Lebensumstände wurde von uns gewählt, um dem praktisch tätigen Arzt eine Entscheidungshilfe zu gewähren.

- **Alle Diabetiker:** Als oberstes Ziel der Blutzuckereinstellung gilt die Prävention von schweren Stoffwechselentgleisungen sowie die weitest mögliche Symptommfreiheit und zwar unabhängig vom Alter oder Gesundheitszustand des Patienten. Die weiteren Therapieziele sollten sich abhängig von der zu erwartenden Lebensdauer am "biologischen" Alter des Patienten orientieren.
- **< Jüngere Patienten <65a:** Vermeidung einer Entwicklung oder Progression einer diabetischen Nephropathie oder Retinopathie. Eine Blutzuckerverbesserung idealerweise auf Werte < 7 % HbA1C ist empfehlenswert (Arznei&Vernunft, ÖDG-Leitlinien). Sie darf jedoch nie zu einer Zunahme von therapieassoziierten Komplikationen (wie Hypoglykämien) führen.

- > **Ältere Patienten 65+a: Reduktion erhöhten Risikos makrovaskulärer Komplikationen einschließlich Fußkomplikationen (In der UKPDS haben die meisten Patienten nicht von einer zusätzlichen HbA1c-Senkung < 8 % profitiert. Ausnahme ist die Behandlung mit Metformin bei Übergewichtigen (UKPDS 33; UKPDS 34, 1998).**

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

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

***ACCORD** = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes;

***ADVANCE** = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation;

***UGDP** = University Group Diabetes Project;

***UKPDS** = United Kingdom Prospective Diabetes Study

Lipidtherapie bei Diabetikern

Statine

 **Die Sekundärprophylaxe mit Statinen ist zwingend indiziert. Die Primärprophylaxe ist bei DM 2 und Vorliegen eines weiteren kardiovaskulären Risikofaktors unabhängig vom Ausgangscholesterin indiziert.**

Für die Primärprophylaxe errechnet sich bei Vorliegen von zumindest einem zusätzlichen Risikofaktor eine NNT von 32 zur Verhütung des kombinierten primären Endpunktes: Herzinfarkt, instabile AP, akuter koronarer Tod, Reanimation, koronare Revaskularisation oder Schlaganfall.

Das Ziel ist eine 30%ige Senkung des LDL-Wertes. Dosistitrationsstudien liegen derzeit nicht vor.

 Simvastatin in der Standarddosis von 40mg ist am besten dokumentiert.

(Die Wirkung ist vergleichbar mit 10mg Atorvastatin. Im Vergleich war bei 80mg Atorvastatin die Gesamtmortalität identisch, eine tendenziell geringere kardiale Mortalität stand einer höheren nicht kardiovaskulären Mortalität gegenüber. 40mg Pravastatin wirken ähnlich, für diese Substanz sind aber nur kleinere Fallzahlen untersucht. Für Rosivastatin ist eine stärkere Senkung des Surrogatparameters LDL dokumentiert, Mortalitätsdaten zeigen keinen Vorteil gegenüber Simvastatin, unklar ist die Neumanifestation von DM unter Rosivastatin NNH=166) Wenn eine mittlere LDL-Senkung von 30 % unter der Primärtherapie nicht erreichbar ist, ist eine Substanz- oder Dosisänderung primär auf ein anderes untersuchtes Statin (Pravastatin 40mg für die Sekundärprävention, Atorvastatin 10mg in der Primärprävention) anzuraten.

 **Ezetimib**

Zusätzliche LDL-Senkung in Kombination mit Statin um 14-24% (Surrogatparameter), keine Mortalitätsdaten, kein Effekt auf Intimadicke, offene Fragen zur Tumorraten, Einsatz derzeit nur bei Statin-Unverträglichkeit ratsam. Quelle: (TA S:

59-66)

Fibrate

5,5 fache Erhöhung des Rhabdomyolyse-Risikos im Vergleich zu Statinen

Primärprävention: Eine günstige Wirkung ist weder für Diabetiker, noch für Nichtdiabetiker dokumentiert.

Sekundärprävention: RRR 24% aber kein signifikanter Unterschied (95%CI -0,1 bis 43)

Fibrat-Statin Kombinationstherapie

Zusatz von Fenofibrat zu Simvastatin bringt in der ACCORD-Lipid-Studie bei 5.500 Patienten mit Typ-2-Diabetes innerhalb von knapp fünf Jahren keinen klinischen Vorteil im Vergleich mit Simvastatin allein. Bedenklich sind Nierenfunktionsstörungen, die in ACCORD wie auch in anderen Studien unter der Einnahme von Fenofibrat vermehrt beobachtet werden. Bei Indikation für einen Lipidsenker bei Typ-2-Diabetes ist das nachweislich lebensverlängernd wirkende Simvastatin Mittel der Wahl. Das Arzneitelegamm sieht unter den Fibraten nach wie vor nur für Gemfibrozil eine Reserveindikation bei massiven Hypertriglyzeridämien mit hohem Pankreatitisrisiko. Von der Langzeitprävention mit Fibraten bei Typ-2-Diabetes wird abgeraten. (Quelle a-t 2010; **41**: 35-7)

Strukturierte Patientenschulung

Patienten sollten auf alle Fälle motiviert werden, an Diabetikerschulungen teilzunehmen und zu lernen, die Behandlung ihrer Krankheit selbst durchzuführen, wodurch schwere Unterzuckerungen (Hypoglykämien) minimiert werden können (Sämann, Diabetologia 48: 1965-1970). Statt immer mehr Geld für blutzuckersenkende Medikamente auszugeben, sollte die Betonung auf Patientenschulung gelegt werden, um das notorische Problem der Nichteinhaltung der verordneten Therapien zu überwinden. Gut informierte Patienten bestimmen ihre eigenen Behandlungsziele, wählen ihre Behandlungsstrategien und können selbst die Vor- und Nachteile der strengeren oder weniger strengen Blutzuckerkontrolle abwägen.

Wirksamkeitsbewertung der Antidiabetika

Das Alter des Patienten bei Erkrankungsbeginn hat einen wesentlichen Einfluss auf die Therapie:

Bei später Manifestation beispielhaft nach dem 60. Lebensjahr

ist das Therapieziel bedrohliche Hyperglykämien zu vermeiden und den makrovaskulären Risiken vorzubeugen. Lebensstilmodifikation sollte an erster Stelle stehen. Beim übergewichtigen Diabetiker hat Metformin eine gute Evidenz für die Reduktion klinischer Endpunkte: Gesamtmortalität, Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt. Im Gegensatz zu den lang wirksamen SH zeigt sich kein Gewichtsanstieg, deshalb ist Metformin beim adipösen Diabetiker bei Beachten der Kontraindikationen 1. Wahl

Metformin Kontraindikationen: Leberzirrhose, schwere Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Niereninsuffizienz und Situationen die zu einer akuten Nierenfunktionsstörung führen können, deshalb vor Operationen, KM-Gabe und bei schweren Infekten Metformin pausieren.

Bei früher Manifestation des DM

Bei früher Manifestation des DM drohen neben den makrovaskulären auch die mikrovaskulären Risiken. Dies rechtfertigt eine straffere Blutzuckerkontrolle. Wenn Lebensstilmodifikation + Antidiabetikum der 1. Wahl nicht ausreichen ist eine Kombinationstherapie oder Insulin in Erwägung zu ziehen.

Kombinationsbehandlung mit mehreren Antidiabetika beugen mikrovaskulären Risiken vor, haben aber einen negativen Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität. Patienten sollten deshalb vor Beginn einer Kombinationstherapie über die Problematik aufgeklärt werden, und Lebensstil modifizierende Faktoren, die Behandlung von Begleiterkrankungen wie Hochdruck und Lipidtherapie optimiert werden. Der Nutzen der optimalen Blutdruckeinstellung ist der normnahen Blutzuckereinstellung deutlich überlegen!

Lang wirksame Sulfonylharnstoffe

haben nur unter Einbeziehung der mikrovaskulären Endpunkte einen positiven Effekt, je später die Erkrankung auftritt, desto geringer ist das Risiko für die mikrovaskulären Folgekrankheiten, deshalb ist die Datenlage für späte Erstmanifestation schlecht.

Lang wirksame SH bergen auch Risiken: sie verursachen Hypoglykämien, steigern den Appetit und führen zur Gewichtszunahme (mit negativen Auswirkungen auf den Blutdruck) Als Monotherapie Übergewichtiger sind sie daher nicht geeignet, in Kombination mit Metformin gibt es Hinweise auf gesteigerte Mortalität! Substanz: Glibenclamid Präparate: **Euglucon®**, **Glucobene®**...

Kurz wirksame Sulfonylharnstoffe

scheinen ein geringeres Hypoglykämierisiko zu bergen, und keine Gewichtszunahme zu verursachen, Wirksamkeitsbeweise für eine Mortalitätssenkung gibt es für diese Stoffklasse aber keine. Substanz: **Glimepirid (Amaryl®, div. Generika)**

Alpha-Glukosidasehemmer

Die Wirksamkeit bezüglich Senkung von Blutzucker und HbA1c ist geringer als bei anderen oralen Antidiabetika, sie verzögern die Aufspaltung von Stärke. Es besteht kein Risiko für Hypoglykämien oder Gewichtszunahme, Kombination mit Metformin, SH, anderen oralen Antidiabetika und Insulin ist möglich. Es ist kein Nutzenbeleg hinsichtlich der Reduktion patientenrelevanter Endpunkte gegeben.

Nachteil: Sehr häufig Blähungen, häufig Durchfall, Bauchschmerzen

Präparat: Acarbose (**Glucobya®**)

Glinide

Bieten keine Vorteile gegenüber SH, Wirkung und Nebenwirkung ist den Sulfonylharnstoffen ähnlich, wie bei Sulfonylharnstoffen ist von einem kardiotoxischen Potential des Mittels auszugehen. Sie verteuern aber die Behandlung im Vergleich zu SH. Die Wirkung auf den Surrogatparameter HbA1c ist belegt. Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte wie Morbidität und Mortalität liegen nicht vor. Ein klinischer Nutzen von Repaglinid (NOVONORM; a-t 1998; Nr. 11: 100-1) und Nateglinid (STARLIX; a-t 2001; 32: 52) bei Typ-2-Diabetes ist somit nicht belegt. Zu diesem Ergebnis kommt eine systematische Übersicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach Auswertung von zehn mindestens 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Studien.⁴¹ Die derzeit verfügbaren Vertreter der Gruppe sind Nateglinid und Repaglinid (**Novonorm®**)

41 a-t 2009; 40: 60

Gliptine

Gliptine oder Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren sind Arzneimittel, die zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden. Ihre Effekte entsprechen weitgehend jenen der körpereigenen Inkretine. Sie fördern die Insulinfreisetzung und die Aufnahme der Glucose in die Gewebe. Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen gehören gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Kopfschmerzen und eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionskrankheiten. Sehr selten kann möglicherweise eine gefährliche akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse auftreten.⁴² Substanzen:

Saxagliptin

Gegenüber Plazebo mindert es das HbA1c in 24 Wochen allein oder als Add-on um durchschnittlich 0,4% bis 0,8%. Langzeitinterventionsstudien mit klinischen Endpunkten fehlen. Auf das Körpergewicht hat Saxagliptin keinen Effekt. Gleichzeitig verteuert Saxagliptin die Diabetestherapie um etwa das Achtfache, wenn es zu einem günstigen Metformingenerikum addiert wird. Aufgrund der immunologischen Funktion der von Saxagliptin gehemmten DPP-4 liegt ein besonderes Augenmerk auf möglichen entzündlichen Reaktionen und Infektionen unter dem Mittel. Anders als unter Sitagliptin, das in Zulassungsstudien mit erhöhter Infektionsrate einhergeht (a-t 2007; 38: 56-7), unterscheidet sich die Infektionshäufigkeit unter Saxagliptin insgesamt nicht von der unter Plazebo (50% vs. 49%). Auffällig ist jedoch eine Zunahme von Lymphopenien (1,6% vs. 0,7%). Auch Hypersensitivitätsreaktionen einschließlich Urtikaria und Angioödem sind unter Saxagliptin häufiger als unter Plazebo (2,4% vs. 0,6%). Hautausschlag nimmt unter dem Gliptin ebenfalls zu (3,8% vs. 2,2%). Bei Kombination mit Glitazonen kommen periphere Ödeme häufiger vor (8,1% vs. 4,3%*). Schwerwiegende Reaktionen wie STEVENS-JOHNSON-Syndrom, die inzwischen unter Sitagliptin beschrieben sind (a-t 2009; 40: 91), werden in den Zulassungsstudien zu Saxagliptin nicht beobachtet. Saxagliptin steigert möglicherweise das Knochenbruchrisiko.⁴³

Sitagliptin (Januvia®, Janumet®, Xelevia®, Velmetia®)

ist zur Behandlung des Typ-2-Diabetes ausschließlich als Zusatz zu Metformin (GLUCOPHAGE u.a.) oder einem Glitazon zugelassen. Der Hemmstoff der Dipeptidylpeptidase (DPP) IV senkt als Zusatz das HbA1c im Vergleich zu Plazebo um 0,6% bis 0,8%. Es scheint damit wirkschwächer als Sulfonylharnstoffe oder Metformin zu sein. Ob der Effekt klinisch relevant ist, bleibt mangels Daten unklar. Die Konsequenzen einer langjährigen Hemmung des Enzyms DPP-IV, das auch beim Abbau immunologisch wirksamer Proteine eine Rolle spielt, sind unbekannt. Ein therapeutischer Stellenwert des wirkschwachen Antidiabetikums ist nicht erkennbar.⁴⁴

Vildagliptin (Galvus®)

Der neue blutzuckersenkende Dipeptidylpeptidase (DPP)-4-Hemmer Vildagliptin (GALVUS) ist ausschließlich zur Kombination mit Metformin (GLUCOPHAGE, Generika; Fixkombination EUCREAS), einem Sulfonylharnstoff wie Glibenclamid (EUGLUCON N, Generika) oder einem Glitazon wie Pioglitazon (ACTOS) zugelassen. Mit der Kombination wird eine zusätzliche Senkung des HbA1c um 0,5% bis 1,1% gegenüber Plazebo erreicht.

Aufgrund hepatischer Störwirkungen darf die Tagesdosis von 100 mg Vildagliptin nicht - wie zunächst vorgesehen - auf einmal eingenommen werden. Die Dosis muss auf zweimal 50 mg

42 PharmaWiki

43 a-t 2009; 40: 105-6

44 a-t 2007; 38: 56-7

verteilt werden. Allerdings kommt es offensichtlich auch bei aufgeteilter Dosis zu Schädigungen an der Leber. Harnwegsinfekte treten in einer Studie gehäuft auf. In Kombination mit einem Glitazon entwickeln sich häufig Ödeme, möglicherweise ein Hinweis auf eine Verstärkung der kardiovaskulären Toxizität des Glitazons.

Die vorliegenden Daten mögen für eine Zulassung genügen, reichen aber für eine therapeutische Empfehlung wegen fehlender Langzeitdaten zu klinischer Wirksamkeit und Sicherheit nicht aus. Das Arzneitelegamm sieht daher keinen Stellenwert für das neue Antidiabetikum.⁴⁵

Glitazone

Glitazone senken in Kombination mit SH oder Metformin das HbA1c (Surrogatparameter), aber Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.

Diese Stoffklasse birgt aber beträchtliche Risiken:

- Schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen - Herzinfarkte, Herzinsuffizienz und Schlaganfall - nehmen in ADOPT unter **Rosiglitazon** im Vergleich zu Glibenclamid insgesamt signifikant zu (3,4% vs. 1,8%; Number needed to harm [NNH] = 63 (AT 6/2007))
- Es gibt Hinweise auf Häufung von Frakturen: Glitazone aktivieren den Zellkernrezeptor PPAR-γ** der die Differenzierung pluripotenter mesenchymaler Stammzellen zu Osteoblasten reguliert.
- Der Hersteller warnt kanadische Ärzte in einem "Dear Health Care Professional Letter" vor neu auftretenden oder sich verschlechternden Makulaödemem unter Rosiglitazon. Makulaödeme bilden sich nach Absetzen von Rosiglitazon bzw. **Pioglitazon** einer retrospektiven Auswertung zufolge bei 10 von 30 Patienten, die über mehr als drei Monate nachuntersucht wurden, überwiegend nur langsam zurück.



Glitazone sind bei Herzinsuffizienz jeden Schweregrades kontraindiziert!

ROSIGLITAZON (AVANDIA®) vom Markt

Die Nutzen-Schaden-Abwägung für das Glitazonantidiabetikum Rosiglitazon (AVANDIA, in AVAGLIM, AVANDAMET) ist nach Einschätzung der europäischen Zulassungsbehörde EMA negativ (EMA: Presseerklärung vom 23. September 2010). Die EMA empfiehlt daher das Ruhen der Zulassung.

AUS FÜR PIOGLITAZON (ACTOS®)

Die französische Arzneimittelbehörde AFSSAPS stoppt die Verwendung des Glitazonantidiabetikums Pioglitazon (ACTOS, in COMPETACT, TANDEMACT) wegen einer aktuellen Untersuchung zum dosisabhängigen Risiko von Harnblasenkarzinomen. Eine große retrospektive französische Kohortenstudie mit Daten der nationalen Krankenversicherung bestätigt erneut Risikosignale für Harnblasenkarzinome in Verbindung mit Pioglitazon aus Tierversuchen, der PROactive*-Studie (a-t 2005; 36: 95-6) und der Zwischenauswertung einer auf zehn Jahre angelegten Beobachtungsstudie, über die die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im vergangenen Jahr informiert hat (a-t 2010; 41: 108). Die amerikanischen Daten lassen ein numerisch erhöhtes Risiko erkennen (Hazard Ratio [HR] 1,2;

45 a-t 2008; 39: 66-67

95% Konfidenzintervall [CI] 0,9-1,5), das mit steigender Dosis und Anwendungsdauer zuzunehmen scheint.

Kurz und langwirksame Insulinanaloga

Insulinanaloga haben keine relevanten klinischen Vorteile, verteuern die Therapie und bergen Risiken. Als Ursache für das mitogene und möglicherweise auch kanzerogene Potenzial von Insulinanaloga gilt ihre strukturelle Ähnlichkeit mit dem Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), einem starken Mitogen und Kanzerogen. IGF-1 fördert das Wachstum von Mamma-, Prostata- und Kolonkarzinomen. Die aus experimentellen Arbeiten stammenden Sicherheitsbedenken gegenüber Insulinanaloga sind bislang nicht durch valide präklinische oder klinische Studien ausgeräumt. Es ergeben sich sogar zusätzliche Verdachtsmomente, wie eine Zunahme der Kanzerogenität bei der Glaringabe. Für Insulinanaloga liegen keine Langzeitstudien vor, die einen patientenrelevanten Zusatznutzen aufweisen.

Präparate: **Insulin Lispro (Humalog®)**, **Insulin Glargin (Lantus®)**

Internistische Akutfälle in der Praxis

Thoraxschmerz

Leitsymptom	Thoraxschmerz, könnte AP sein		
sofort	150 – 300 mg ASS kauen, Pulsoxymetrie, Defibrillator bereit		
Arbeitsdiagnose	Akutes Koronarsyndrom (ACS) = akute koronare Ischämie		
EKG (kann lange stumm bleiben) bei dringendem Verdacht nach 1-2 Stunden wiederholen,	Keine ST-Hebung keine ST-Senkung kein (neu aufgetretener) LSB	ST-Senkung, neg. T in V2-V6 hohe R in V1-V2	Neu aufgetretener Links-Schenkelblock St-Hebung in Extremitäten-Abl. $\geq 0,1\text{mV}$ oder in 2 oder mehr benachbarten BW-Abl. $\geq 0,2\text{mV}$
Verdachtsdiagnose	Instabile Angina pectoris oder NSTEMI	NSTEMI	STEMI
Therapie	i.v. Zugang 5mg Metoprolol i.v. 2mg Morphin-Bolus, 5-10mg über 15-30 min Nitroglycerin 1-2 Hübe nur wenn RR >100 O2 wenn SPO2 <90%	Wie instabile AP zusätzlich NMH z.B. Enoparaxin 1mg/kg/Kg 2x täglich	Rasche Reperfusion anstreben, nicht auf Labor warten Med wie instabile AP zusätzlich Heparin Bolus 60 IE/kg/Kg dann 12 IE/kg/Kg/h max. 1000 IE/h Fibrinolyse oder CAG erwägen >Spezialist
Kein β -Blocker	Wenn ACS unwahrscheinlich, akute oder dekompenzierte Herzinsuffizienz, HF <50, AV-Block, RR <100		
Labor: CK, Troponin	6-12 h unverändert	Anstieg	Anstieg
Diagnose	Instabile Angina pectoris	NSTEMI	Myokardinfarkt
Differentialdiagnosen	Perikarditis, PE, Aortendissektion, Pneumothorax, Ösophagitis, muskuloskelettaler Schmerz, Panik-Störung		
Meiden	i.m. Injektionen: wegen CK und Fibrinolyse, Nifedipin: Effekt unberechenbar, Risiko Schock, Apoplex, Ringer-Laktat: enthält Calcium Vasokonstriktor		

Quelle: Internistisches Notfall-Kompendium Ledochowsky, Pechlaner C. et. al. Thieme 2007

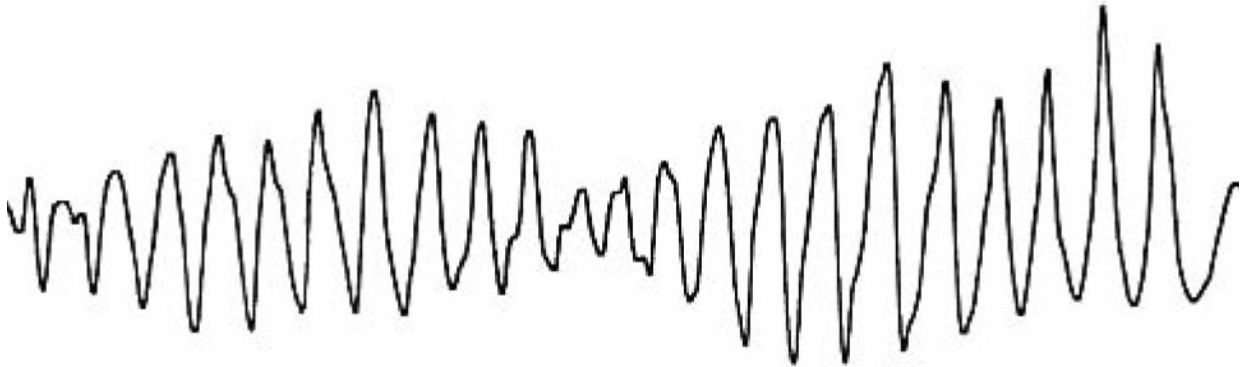
Tachykardie

Tachykardie (HF >100)

QRS schmal <0,11s	Rhythmisch	P vorhanden: Sinustachykardie	Ursachen Fieber, Schmerzen, Angst, Anämie, Herzinsuffizienz, Schilddrüsenüberfunktion, Intoxikation, Therapie der Grunderkrankung
		typisches Sägezahnmuster, selten kleine P: stabiles Vorhofflattern	Therapie wie VH-Flimmern
		Kein P: • paroxysmale supraventrikuläre Reentry-Tachykardie, • WPW, • atriale Tachykardie	1. Wahl bei Reentry-T. wäre an sich Adenosin-Bolus (in Defibereitschaft), Alternativen in der Praxis bei normalem RR und normaler LVF Verapamil (Isoptin®) 5-10 mg i.v. Zusätzlich ev. Digoxin 0,25-0,5mg i.v. Alternative: β -Blocker aber nicht wenn schon Verapamil gegeben! Bei schlechter LV-Funktion und wenn auf Verapamil resistent: Amiodaron 150mg i.v. Über 15min
	arrhythmisch	Vorhofflimmern • akut/neu: <48h • paroxysmal: Umschlagen in SR wahrscheinlich, • chronisch	Ursachen ausschließen: Hypokaliämie, PE, Herzerkrankungen nüchtern lassen solange el. Kardioversion angestrebt Therapie: NMH z.B. Enoparaxin 1mg/kg/Kg Frequenzkontrolle: wenn geringe Beschwerden β -Blocker oder Verapamil + Digitalis und Antikoagulieren Kardioversion: akut wenn VHFL <48h, Schockzeichen, AP, Lungenödem, Hypotension <90,
QRS breit >0,11s	QRS polymorph	Ventrikuläre Tachykardie cave: Gefahr Kammerflimmern, plötzlicher Herztod, Dekompensation, möglichst rasch Spezialisten beiziehen! • Torsades des Pointes (TdP) = polymorphe Breittachykardie mit langem QT, kongenital + Med. NW TH: Mg-Sulfat 2g (8 mmol) i.v., Kalium Ko. kein Amiodaron • polymorphe Tachykardie mit normalem QT (nur zwischen Salven beurteilbar) Ursache meist Ischämie, Th: Amiodaron 300mg i.v., β-Blocker, Defibrillator, dringend Revaskularisation • Vorhofflimmern + Präexzitation (FBI) = fast, broad & irregular, absolut arrhythmisch, Risiko Kammerflimmern! Therapie: stabil: Ajmalin durch Spezialisten, alle anderen Antiarrhythmika incl. Amiodaron sind kontraindiziert! instabil: Kardioversion	
	QRS monomorph	Wenn P vor jedem QRS: Supraventrikuläre Tachykardie + Schenkelblock sonst behandle wie ventrikuläre Tachykardie Quelle: ⁴⁶	

Torsade de pointes (TdP)

Torsade-de-pointes-Tachykardie, Spitzenumkehrtachykardie oder Schraubentachykardie wird in der Kardiologie eine Sonderform der ventrikulären Tachykardie bezeichnet, die durch ein wellen- bzw. schraubenförmiges, auch als spindelförmig bezeichnetes Bild der Kammerkomplexe im EKG gekennzeichnet ist und Herzfrequenzen über 150/min aufweist. Da sie in ein Kammerflimmern übergehen kann, handelt es sich um eine potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung.



Ursachen

Auslöser der Tachykardie bei vorbestehenden begünstigenden Faktoren (Long-QT-Syndrom) ist meist eine in die vulnerable Phase fallende Extrasystole, bei durch Bradykardie verlängerter vulnerabler Phase wird dies wahrscheinlicher. Torsade-Tachykardien enden oft nach kurzer Zeit von selbst, können aber wiederkehren.

Plötzliche Todesfälle junger und sonst gesunder Menschen erregen Aufmerksamkeit, besonders wenn sie sich bei großen Sportveranstaltungen vor den Augen der Öffentlichkeit ereignen. Statistisch gesehen sind derartige Ereignisse aber selten, und noch seltener sind sie Folge eines QT-Syndroms. Insgesamt wird für den plötzlichen Herztod von einer Prävalenz von 1-2 pro 1000 Einwohner und Jahr ausgegangen, bei unter 30-jährigen nur etwa 0,5-1 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Etwa sechs Prozent der plötzlich Verstorbenen weisen bei einer Obduktion keine Anzeichen einer organischen Herzkrankheit auf, sind also einer primären Rhythmusstörung erlegen. Es wird angenommen, dass davon etwa ein Drittel ein QT-Syndrom aufwies. Diese zum Teil geschätzten Zahlen lassen vermuten, dass in Deutschland jährlich etwa zehn bis zwanzig Menschen im Alter von unter 30 Jahren an einem QT-Syndrom sterben.⁴⁷

Das Krankheitszeichen des Long-QT-Syndroms ist eine Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc). Für das Long-QT-Syndrom typisch sind anfallsweise auftretende Tachykardien. Diese Herzrhythmusstörungen können zu Schwindelattacken, Synkopen und zum Herzstillstand durch Kammerflimmern führen. Viele Patienten leiden aber unter keinerlei Beschwerden, bleiben also asymptomatisch. Sowohl die Tachykardien als auch die Synkopen treten bevorzugt bei körperlicher Belastung oder in Stresssituationen auf. Bei symptomatischen Patienten ist die Prognose ohne Behandlung schlecht.

Lange Zeit hat man die kongenitale und die erworbene Form des Long-QT-Syndroms strikt voneinander unterschieden. Heutzutage gibt es zahlreiche Hinweise dafür, dass auch zur Entwicklung eines erworbenen Long-QT-Syndroms eine genetische Disposition vorliegen kann, vor allem beim medikamentös induzierten Long-QT. Bei den Patientinnen und Patienten mit erworbenen Formen des Syndroms liegt eine genetische Anomalie mit geringer Expression

⁴⁷ QT-Syndrom Wikipedia,

vor; unter Normalbedingungen bleibt die Anomalie ohne erkennbare Folgen, sie führt aber zu einer Verminderung der «Repolarisations-Reserve». Bei Exposition mit Substanzen, welche die Repolarisationsflüsse hemmen, führt diese verminderte Leistungsreserve zu einem Long-QT-Syndrom.

Begünstigende Faktoren für verlängerte QT-Zeit

- Medikamente (bes. Klasse III-Antiarrhythmika wie z.B. auch **Amiodaron oder Sotalol**)
- angeborenes Long-QT-Syndrom
- Elektrolytverschiebungen: Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie
- Herzinsuffizienz
- Herzmuskelhypertrophie (Verdickung der Herzwand)
- Hypoxämie (Sauerstoffmangel)
- weibliches Geschlecht ⁴⁸

Prävention

In der Praxis ist ein Medikament selten allein für die Entwicklung von Torsades de pointes verantwortlich, ausgenommen bei Antiarrhythmika der Klassen I und III oder bei Überdosen, z.B. bei einem psychotropen Medikament. Einfachste präventive Massnahme ist es, die Verschreibung von mehr als einem Medikament mit QT-verlängernder Wirkung zu vermeiden. Dies ist allerdings nicht immer möglich, z.B. wenn mehrere psychotrope Medikamente zur Behandlung nötig sind. In diesen Situationen muss das QT-Intervall vier bis sieben Tage nach Beginn der Behandlung kontrolliert werden.⁴⁹

Begünstigende Faktoren für verlängerte QT-Zeit

- Medikamente (bes. Klasse III-Antiarrhythmika wie z.B. auch **Amiodaron oder Sotalol**)
- angeborenes Long-QT-Syndrom
- Elektrolytverschiebungen: Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie
- Herzinsuffizienz
- Herzmuskelhypertrophie (Verdickung der Herzwand)
- Hypoxämie (Sauerstoffmangel)
- weibliches Geschlecht ⁵⁰

Therapie

Zur Membranstabilisierung erfolgt die Gabe von Magnesium und Kalium bis auf hochnormale Werte. Bei einer anhaltenden Torsade-Tachykardie sollte eine Defibrillation erfolgen.

Beim angeborenen Long-QT-Syndrom reduziert eine Senkung der Herzfrequenz mit Betablockern ohne ISA und die orale Gabe von Magnesium die Häufigkeit von Torsades de pointes. Falls das nicht ausreicht, ist die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators

Diagnose

Die QT-Zeit ist frequenzabhängig, die Grenzwerte müssen auf eine HF von 60 umgerechnet werden, dies erfolgt nach der Bazett-Formel:

48 Wikipedia

49 Medikamente und verlängertes QT-Intervall Etienne Delacrétaiz, Schweiz Med Forum 2007;7:814–819

50 Wikipedia

QT	40/min	45	50	55	60	65	70	75	80	85
390	QTc	339	357	375	390	406	423	438	453	464
400	327	347	366	384	400	416	432	447	462	476
410	336	356	376	394	410	426	443	458	476	488
420	344	365	385	403	420	437	454	469	488	499
430	352	373	394	413	430	447	464	480	500	511
440	360	382	403	423	440	458	475	491	511	523
450	368	391	413	422	450	468	486	503	523	536
460	377	400	422	442	460	479	497	514	535	548
470	385	408	432	451	470	489	508	525	546	559
480	394	417	440	460	480	500	518	537	558	571
490	401	426	449	471	490	510	529	548	570	583
500	409	434	459	480	500	520	540	559	581	595
510	418	443	468	490	510	530	551	570	593	607
520	426	452	477	500	520	541	562	581	604	618
530	434	460	486	509	530	552	572	592	611	630

Anmerkung: Bei Herzfrequenzen unter 60 pro Minute führt die Korrekturformel nach Bazett zu einer Unterkorrektur

Normalwerte für QTc in Millisekunden	Männer	Frauen
Normal	<430	<450
Borderline	430-450	450-470
Verlängert	>450	>470

Lungenödem

Klinik	Heftige Atemnot, AF >30 /min, Orthopnoe, brodelnder Atem auch ohne Auskultation hörbar (Ausnahme: bei COPD u. SIADH oft fehlend), schaumiger Auswurf
Ursachen	Vorhofflimmern, akute Dekompensation bei MCI, Vitien, Hypertonie, Nierenversagen, Höhen-Lungenödem selten: Hypervolämie durch Syndrom der inappropriaten ADH-Bildung, SIADH (Schwartz-Bartter-Sy)
Sofortmaßnahmen	Oberkörper hoch, Beine tief lagern, O2 10L/min, i.v. Zugang, Pulsoxymetrie, EKG,
Not-Medikation	Morphium 2 mg als Bolus, 10 mg über 30 min Lasix 80mg i.v. Bei Niereninsuffizienz auch höhere Dosen Nitroglycerin 1-3 Hübe sublingual nur wenn RR >100-110 bei Hypertonie RR um 20% in der 1. Std senken: Urapidil (Ebrantil®) 12,5mg i.v. RR-Ko nach 10 min ev. wiederholen

Elektrolytstörungen

	Symptome	Ursache	Diagnose	Therapie
Hyperkaliämie	Häufig Symptomlos, „Unwohl“ manchmal Bradykardie	Nieren-Herzinsuffizienz, ACE-Hemmer kaliumsparende Diuretika, NSAR in Kombination Häufig falsch erhöht: hämolytisches Serum,	EKG: sehr breite QRS >0,16s, Bradykardie, hohe T in Brustwand-Abl. (unspezifisch) Labor K >6-7mmol/L	10-20 ml Calciumchlorid 10% i.v.
Hypokaliämie	Muskelschwäche Rhythmusstörung	Durchfall, Diuretika, Laxantien, Bulimie	EKG meist unauffällig, Risiko Kammerflimmern K <2,5 mmol/L oder digitalisiert K < 3,0 mmol/L	Kalioral®
Hyponatriämie	verwaschene Sprache, Verwirrtheit Cheyne-Stokes-Atmung	Häufig postoperativ, Thiazid kürzlich begonnen, SIADH bei Pneumonie, Pankreas-Bronchus-Ca	Na < 120-130 je rascher der Abfall, desto ausgeprägter die Symptome	Nur durch Spezialisten, Natrium kontrolliert anheben
Hypernatriämie	Sopor, Muskelschwäche	Exsiccose, Fieber, Durchfall, Erbrechen, Niereninsuffizienz	Na >155-160	NaCl-Infusion nur initial wenn Hypovolämie mit RR <110, Wasser trinken, oder 5% Glucose-Infusion
Hypercalciämie sog. Milch-Alkali-Syndrom	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Schwindel, Verwirrtheit, Ataxie, Durst Polyurie Muskelschwäche	Kombination Thiaziddiuretika mit Vitamin D Präparaten oder Calcium Litium-Therapie Knochenmetastasen	Ca > 2,75 mmol/l. Ausschluss eines Hyperparathyreoidismus	Beseitigung Ursachen, Schleifen-diuretikum + Kortison bei Metastasen Bisphosphonat

Die Prävalenz von Elektrolytstörungen in einer internistischen Notaufnahme ist hoch. Häufig ist das Auftreten einer Elektrolytstörung vor allem bei älteren Patienten mit der Einnahme von Diuretika assoziiert. Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolyt – Haushaltes sind vor allem im Alter oft Folge komplexer Grunderkrankungen und werden häufig unterschätzt.

Die häufigsten Grunderkrankungen der Patienten sind koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. In vielen Fällen ist das Vorliegen einer Niereninsuffizienz jedoch nicht bekannt. Dies weist darauf hin, dass

Elektrolytstörungen als mögliche Nebenwirkung der Medikamenteneinnahme und reduzierter Nierenfunktion auftreten.

Insgesamt weist 1/3 aller Intern aufgenommenen Patienten eine Störung des Elektrolythaushaltes auf.

Die Hyponatriämie ist die mit ca. 15% am häufigsten aufgetretene Elektrolytstörung. Viele dieser Patienten nehmen regelmäßig Thiazide ein. 2/3 der Patienten mit einer Hyponatriämie sind älter als 60 Jahre.

Ca. 12% aller stationär aufgenommenen Patienten zeigt im Aufnahmelaor eine Hypokaliämie. Diese ist, wie auch die Hyponatriämie, oft mit der Einnahme von Thiaziden assoziiert. Bei jedem Fünften der Patienten mit einer Hypokaliämie zeigt sich zeitgleich eine Hyponatriämie.

Eine Hyperkaliämie wird bei ca. 8% aller Patienten bei Aufnahme festgestellt. 90% dieser Patienten wiesen eine reduzierte GFR auf.

Die am seltensten auftretende Elektrolytstörung ist die Hypernatriämie, welche bei 1% der Patienten beobachtet wird, rund ein Drittel dieser Patienten ist exsikkiert.

SIADH Syndrom der inappropriaten ADH-Bildung, (Schwartz-Bartter-Sy)

Pathomechanismus

Kein Natriumverlust sondern Verdünnung durch hypothalamische ADH-Überproduktion (Vasopressin) dadurch Wasserretention,

Ursachen

Häufig nach operativen Eingriffen, Ausdauersport bes. Frauen: Beim Boston-Marathon wurde eine Hyponatriämie mit einer Inzidenz von 13 % festgestellt. Bei Pneumonie, Meningitis oder Encephalitis, bei Aneurysmata, nach schweren Verbrennungen und bei Hypothyreose.

Medikamenteninduziert: SSRI, Cabamazepin, Morphin, Thiaziddiuretika, selten bei NSAR, paraneoplastisches Syndrom bei Lungen- oder Pankreas-Tumoren

Prävalenz

1-4 % die häufigste Elektrolytstörung, hohe Mortalität

Symptome

Akut: <120 mmol/L Hirndruckzeichen: Somnolenz, Verwirrtheit, Erbrechen, Cheyne-Stokes-Atmung, Hypothermie. Chronisch: <130 mmol/L Sturzneigung

Diagnose

Natrium im Serum, Plasmaosmolalität < 275 mosmol/kg spez. Gewicht Harn erhöht, keine wegdrückbaren Beinödeme

Therapie

immer stationär: Behandlung der Grunderkrankung, Absetzen SSRI, Flüssigkeitseinschränkung, ev. NaCl-Infusion, Tolvaptan oraler ADH-Antagonist

Pankreatitis

Symptome	Intensive epigastrische Schmerzen, plötzlicher Beginn, häufig Ausstrahlung Rücken und Brechreiz
Ursachen	Gallensteine, C2, exzessive Triglyceride (Fibrat-Indikation)
Diagnose	1. Wahl: Pankreas-Lipase, Amylase kann falsch neg. sein, bei schwerer Pankreatitis CRP erhöht. US und CT wenig hilfreich, eher zum Ausschluss von DD
DD	Aortendissektion, MCI, Milz- Leberruptur, Peritonitis, Mesenterialinfarkt, Ulcus,
Therapie	Keine spezifische Therapie wirksam, Morphin 5mg über 20-30 min, Metoclopropamid i.v., möglichst enterale Ernährung bei Verträglichkeit, AB nur bei Nekrosen: Ciprofloxacin, ev. Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)

Gallenkolik

Symptome	Intensive Schmerzen rechter Oberbauch, oft Ausstrahlung Rücken, re. Schulter, ev. Übelkeit
Diagnose	Sonographie, LFP, CRP, Harn, Lipase, Troponin CK zum Ausschluß DD
DD	Cholezystitis, Perforation, Nierenkolik, Ulcus duodeni, Pankreatitis, Pleuritis, MCI
Therapie	Diclofenac 75mg in NaCl-Infusion +Butylscopolamin (Buscopan®) 20-40 mg alle 4-6h i.v. Wenn nicht ausreichend zusätzlich Morphin 5-10mg i.v. über 20-30 min

Nierenkolik

Symptome	Intensive kolikartige, manchmal auch konstante Schmerzen Flanke, meist Ausstrahlung zur Leiste, häufig auch Harndrang, manchmal Übelkeit, blutiger Harn
Diagnose	Sonographie häufig unauffällig, aber wichtig zum Ausschluss Nierenstau, Aorta? Harn Ery +++,
DD	Cave Urosepsis: Fieber, CRP + Nierenstau >>> Urologie!
Therapie	Diclofenac 75mg in NaCl-Infusion +Butylscopolamin (Buscopan®) 20-40 mg alle 4-6h i.v. Wenn nicht ausreichend zusätzlich Morphin 5-10mg i.v. über 20-30 min

Vorhofflimmern

Prävalenz

Erwachsene gesamt 0,4-0,7%

> 60 Jahre 2%

> 75 Jahre 8-10%

Risiken

Das Schlaganfallsrisiko ist gegenüber gleichaltrigen Patienten mit SR 2-7 fach erhöht, die Gesamt-Mortalität ist etwas doppelt so hoch. 3-5% der Patienten mit VHF erleiden pro Jahr eine embolische Komplikation

Ursachen

Kardiale Ursachen:

Herzklappenfehler, KHK, Hypertonie (vor allem bei linksventrikulärer Hypertrophie), Sick-sinus-Syndrom, DM, paVK, dilatative Kardiomyopathie, Perikarditis, VH-Septumdefekt.

Extrakardiale Ursachen:

15% der unbehandelten Hyperthyreosen entwickeln ein VHF, chronischer Alkoholabusus, Koffein, akute Infektionen, vor allem Pneumonien, Lungen-Ca, Pulmonalembolie

„Lone Atrial Fibrillation“

Sehr selten, idiopathisches VHF bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung und ohne vaskuläre RF meist Patienten < 65Jahre

Spontane Konversion in SR

Wenn keine strukturelle Herzerkrankung und keine RF spontane Konversion bei 50-70%, deshalb zuwarten bis max. < 48h indiziert⁵¹.

Medikamentöse Kardioversion

Wenn VFH Dauer > 48h 3 Wo antikoagulieren,

Amiodarone (Sedacoron 200mg®): Initial über 8-14 Tage: 3-4mal täglich 1 Tablette

Rhythmuskontrolle

Amiodarone (Sedacoron 200mg®)

Erhaltungsdosis ½-2 Tabletten täglich

GA: Schwere arterielle Hypotonie, kardiovaskulärer Kollaps und Schock, Sinusbradykardie, alle Formen einer Leitungsverzögerung, **Schilddrüsenerkrankungen, Jodallergien**, Lungenfibrose, schwere Leberparenchymschädigungen, gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern. Vitale Indikationsstellung bei

⁵¹ Erstauftretendes Vorhofflimmern konvertieren. Kostner S. ZFA Mai 2011 S: 204-6

Neugeborenen (enthält Benzylalkohol).

SST: Kontraindikation, 1 Jahr Konzeptionsschutz.

NW: Kardial: Schwere Bradykardien (AV-Block, Arrhythmien), Hypotonie.

Extrakardial: ZNS (Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depressionen), gastrointestinal, Korneaablagerungen (reversibel), Haut (Photosensibilisierung, Pseudozyanose), Schilddrüsenstörungen, Lebertoxizität (sehr selten Lebercirrhose), Ataxie, Tremor, Muskelschwäche, Lunge, Neuropathie, reversible Lungenfibrosen, Arthropathien, Gewichtsverlust, vereinzelt Vaskulitis⁵²

Dronedaron (Multaq®)

Dronedaron ist mit Amiodaron verwandt, wegen des fehlenden Jodgehaltes ist eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion aber nicht gegeben, in Vergleich zu Amiodaron ist es etwa um die Hälfte schwächer antiarrhythmisch wirksam. Die FDA warnt vor seltenem aber lebensbedrohlichem Leberversagen. Das blitz-a-t vom 8. Juli 2011 berichtet:

„DRONEDARON (MULTAQ): STUDIE WEGEN ERHÖHTEN KARDIOVASKULÄREN RISIKOS GESTOPPT

Eine große randomisierte kontrollierte Studie (PALLAS) mit dem Antiarrhythmikum Dronedaron (MULTAQ; a-t 2010; 41: 17-9) wird aktuell wegen einer signifikant erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter dem Mittel vorzeitig gestoppt. Anders als die zugelassene Indikation für Dronedaron (nichtpermanentes Vorhofflimmern) haben die Patienten in der PALLAS-Studie ein permanentes Vorhofflimmern. Dronedaron wurde in der Studie als Zusatz zur Standardtherapie mit Placebo verglichen. Nähere Einzelheiten zu den Ergebnissen sind bisher nicht bekannt.*

Dronedaron wird aufgrund der Ergebnisse einer Zulassungsstudie, der ATHENA-Studie, in der es bei Patienten mit nichtpermanentem Vorhofflimmern im Vergleich zu Placebo einen Kombinations-endpunkt aus Tod oder Krankenhausaufnahmen wegen kardiovaskulärer Ereignisse gemindert hat, als das 'erste Antiarrhythmikum' beworben, das 'nachweislich die kardiovaskuläre Prognose verbessert'. Die Sterblichkeit wird in ATHENA durch Dronedaron allerdings gar nicht beeinflusst. Der Nutzen beschränkt sich auf eine Minderung von Krankenhausaufnahmen wegen Vorhofflimmerns (a-t 2010; 41: 17-9) (4,6).

*In einer ersten Stellungnahme zum Abbruch der PALLAS-Studie fordert die französische Arzneimittelbehörde AFSSAPS alle Ärzte auf, die Anwendung von Dronedaron bei permanentem Vorhofflimmern zu stoppen. Die Erstattungsfähigkeit von Dronedaron ist in Frankreich schon vor Bekanntwerden des Studienstopps in Frage gestellt worden: Die Haute Autorité de Santé (HAS), das französische Pendant zum hiesigen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), hat dem Antiarrhythmikum einen unzureichenden Nutzen attestiert. Bei der europäischen Arzneimittelbehörde läuft derzeit ein Verfahren zur Neubewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz von Dronedaron auf Grund seiner Leberschädlichkeit (vgl. a-t 2011; 42: 23-4). **Wir raten weiterhin von dem risikoreichen Dronedaron ab.**⁵³*

52 Sedacoron® Fachinformation Austria Codex

53 Wortwörtlicher Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlages

Frequenzkontrolle

Normofrequentes VHF:

nur Antikoagulin, Auswahl ASS oder Sintrom siehe CHADS2-Score im Kapitel Antikoagulantientherapie

Tachykardes VHF ohne Herzinsuffizienz:

Frequenzsenkung auf 60-85/min mit kardioselektivem β -Blocker (Bisoprolol TDmax 10mg z.B. Bisostad 1,5 - 10mg®, retardiertes Metoprolol TDmax 190mg z.B. Seloken 47,5 / 95mg®, wenn nicht ausreichend ev. Kombination mit Ca-Kanalblocker Verapamil TDmax 240mg (Isoptin40 / 80 / 120 /240mg®) oder Diltiazem (Dilzem®)

Tachykardes VHF mit Herzinfuffizienz:

Frequenzsenkung auf 60-85/min mit kardioselektivem β -Blocker, wenn nicht ausreichend ev. In Kombination mit Digitalis. Bei unzureichender Frequenzkontrolle ev. alternativ oder zusätzlich zu β -blocker Amiodaron⁵⁴.

Kein gesicherter Vorteil für die Rhythmuskontrolle

Es gibt keine Evidenz, dass eine erfolgreiche Kardioversion hinsichtlich der Schlaganfallsprophylaxe und der Gesamtmortalität erfolgreicher ist als eine Antikoagulation⁵⁵.

Für Frequenzkontrolle spricht	Für Rhythmuskontrolle spricht
• Behandelbare Ursache eines VHF die das VHF möglicherweise beseitigt wie Herzinsuffizienz, Hyperthyreose, Digitalisintoxikation, Hypokaliämie, Infektionen • Alter > 65 Jahre • geringe Symptomatik und genügend Ventrikelfunktion nach medikamentöser Frequenzkontrolle • Dauer des VHF > 6-12 Mo • rasche VHF-Rezidive <3-6 Mo trotz medikamentöser Prophylaxe • KI für Antiarrhythmika • linker Vorhof >50mm im Echo • KHK • höhergradiger AV-Block • körperlich inaktiver Patient	• Erstauftreten eines VHF • „lone atrial fibrillation (keine organische Herzerkrankung, keine vaskulären Risikofaktoren, Alter < 65 Jahre) • bedeutende Symptomatik oder hämodynamische Komplikationen trotz optimaler medikamentöser Frequenzkontrolle • gutes ansprechen auf die Antiarrhythmika-Therapie • normal großer linker Vorhof im Echo • Dauer des VHF <6 Monate • junger körperlich aktiver Patient • KI für AK-Therapie⁵⁶

54 Pharmakotherapie der supraventrikulären Rhythmusstörungen T. Lewalter G. Nickenig Internist 2006 · 47:80–88

55 Erstaufgetretenes Vorhofflimmern konvertieren. Kostner S. ZFA Mai 2011 S: 204-6

56 Erstaufgetretenes Vorhofflimmern konvertieren. Kostner S. ZFA Mai 2011 S: 204-6

Behandlung des ischämischen Schlaganfalls

Definition Schlaganfall: Plötzlich einsetzende Funktionsstörung des Gehirns bzw. einer Hirnregion bedingt durch eine Durchblutungsstörung oder Hirnblutung.

Prognose: Mortalität 10-20% im 1. Monat, Invalidität: 30%, Remission: 30%

Inzidenz: 1-2/1000/Jahr

Ätiologie: 85% ischämisch (häufig: Mikroangiopathie, Makroangiopathie, Vorhofflimmern. Selten: Dissektion, paradoxe Embolie, Vaskulitis, u.v.m.)

Management eines akuten Schlaganfalls:

Potentielle Schlaganfallpatienten ohne Zeitverlust in das nächste Krankenhaus mit Stroke Unit und der Möglichkeit einer Akuttherapie zu transportieren. Telefonische Voranmeldung.

Allgemeinmaßnahmen: Engmaschiges Monitoring der Vitalparameter, Hypertonie > 220/120 senken (z.B. Urapidil), Hypoglykämie behandeln, Fieber senken. i.v. Zugang und Flüssigkeit (nicht Glc).

Anamnese (Beginn, Medikation, Begleiterkrankungen, kürzliche Operationen).

Besonders in den ersten Stunden jede Zeitverzögerung vermeiden (Lysetherapie: Time is Brain).

Keine gerinnungsaktive Therapie bis eine cerebrale Blutung ausgeschlossen ist.

Akuttherapie des akuten ischämischen Schlaganfalls:

Intravenöse Thrombolyse (Alteplase) TIME IS BRAIN	Zulassung bis 3 Stunden. Bis 4,5 Stunden sicher, danach in Studien. NNT (Selbständigkeit) innerhalb 90 min = 4,5; 180 min = 9; 270 min = 14,1. NNH bis 4,5 h = 37,5.
Interventionelle Radiologie (Stent, Thrombektomie, lokale Lyse)	Individueller Heilversuch oder im Rahmen von Studien
Observation an einer Stroke Unit	NNT (unabhängiges Leben): 17
Thrombozytenfunktionshemmung	Datenlage für ASS für Akutphase am Besten (325 mg). Nach Lyse 24h warten.
Thromboseprophylaxe	z.B. Enoxoparin 40mg s.c. (Antithrombosestrümpfe nicht wirksam)
Hypertonie > 220/120	Langsam senken (z.B. Urapidil i.v.).
Hyperglykämie	Behandeln (z.B. ab 180 mg/dl)
Fieber behandeln	Symptomatisch z.B. Paracetamol + Ursachensuche (häufig: Aspirationspneumonie)
Neurochirurgie (Kraniotomie)	Bei jungen Patienten großem Infarkt der nicht dominanten Hemisphäre. Früh durchführen.
Hämodilution, Nimodipin, Pentoxifyllin, Neuroprotectiva, Glucocorticoide, Steptokinase.	Keine Indikation (mehr).

Eine **TIA** (Dauer der Symptomatik < 24 Stunden) ist analog zur Angina pectoris als medizinischer Notfall zu sehen (Schlaganfallrisiko in der ersten Woche 3 - 13%). Deshalb rasch (auch stationär) abklären (cerebrale Bildgebung, Carotissonographie, EKG und ggf. 24-h-EKG, Echokardiographie) und behandeln (siehe Sekundärprävention nach ischämischen Schlaganfall).

Sekundärprevention nach ischämischem Schlaganfall (post-akut Phase)

Thrombozytenfunktionshemmung	ASS, Clopidogrel, Kombination ASS + Dipyridamol sind zugelassen. Kombination von ASS und Clopidogrel nur bei kardiologischer Indikation oder Stent.
Antikoagulation	Vorhofflimmern, kardialer Thrombus, rheumatische Herzerkrankung, evt. ausgeprägte Kardiomyopathie
Blutdruck	Ziel <140/90 bzw. <135/85 bei Hochrisikopatienten; wahrscheinlich RR-Senkung wichtiger als das Präperat.
Dyslipidämie	Ziel LDL-Cholesterin < 100 mg/dl; < 70mg/dl bei atherothrombotischem Schlaganfall oder Hochrisikopatienten.
Diabetes	Konsequent einstellen
Nikotin	Aktive und passiv Karenz (Nikotinersatz, Anti-craving)
Vitamine	Derzeit keine Evidenz (auch nicht bei erhöhtem Homocystein).
Symptomatische Carotisstenose	Sollte möglichst früh operiert werden (14 Tage) – je nach Größe des Insultes. Stent nur in Ausnahmefällen.
Persistierendes Foramen Ovale	Derzeit keine eindeutige Evidenz für interventionellen Verschluss aus neurologischer Sicht (Expertenrat einholen – Thema im Fluss)
Post-Stroke Depression	Nicht übersehen. SSRIs / Psychotherapie. Behandlung mindestens 4 Monate nach Remission weiter.

Therapie der Herzinsuffizienz



Herzinsuffizienz ist eine progressive Erkrankung, die mit prädisponierenden Faktoren beginnt und zur Entwicklung und Verschlechterung der klinischen Erkrankung führt.

Eine Resitutio ad integrum ist nicht zu erreichen, oberstes Therapieziel ist die Verbesserung der Lebensqualität und die Verlangsamung der Progression.

Stets treten Begleiterkrankungen (Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Hypertonie und KHK, Niereninsuffizienz etc.) auf, die bei der Medikamentenwahl berücksichtigt werden müssen - Synergismen sind gezielt zu nützen!

Das Management des HV beginnt mit der exakten Erhebung vorhandener Risikofaktoren, der Ätiologie und Schwere der Erkrankung und der Diagnosestellung. Die Therapie soll einem Regime folgen, die Maxime lautet:



Agieren, nicht Reagieren

Stufentherapie nach ACC/AHA

😊 Der internationale Standard der Therapie des chronischen Herzversagens wird durch die Stufentherapie nach ACC/AHA definiert. Auffallend ist der frühe Therapiebeginn noch vor Auftreten spezifischer Symptomatiken (nicht mehr starr an NYHA-Stadien gekoppelt) sowie die Zurückhaltung mit Diuretika. Eine rund um die Uhr Therapie ist anzustreben, dazu sollen lang wirksame Substanzen (Einnahme im 12h-Rhythmus) ausgewählt werden.

Stufe A	Stufe B	Stufe C	Stufe D
Hohes Risiko für HV ohne strukturelle Herzerkrankung oder Symptome eines HV	Strukturelle Herzerkrankung ohne Symptome eines HV	Strukturelle Herzerkrankung mit Früh- oder Hauptsymptomen eines HV	Fortgeschrittene Herzerkrankung mit schwerer Symptomatik in Ruhe trotz max. Therapie refraktäres HV
Patienten mit: Hochdruck KHK Diabetes Einnahme von Toxinen Familienanamnese für Cardiomyopathie	Patienten mit: Herzinfarkt Herzhypertrophie oder Fibrose linksventikulärer systolischer Dysfunktion asymptomatischen Klappenfehlern	Patienten mit: struktureller Herzerkrankung, Anstrengungsdyspnoe, Müdigkeit, reduzierter Leistungsfähigkeit aufgrund linksventikulärer Dysfunktion	Patienten mit: schwerer Symptomatik in Ruhe trotz maximaler Therapie
Hochdruck behandeln, Entwöhnung von Nikotin und Alkohol, Trainingszustand verbessern, Absetzen schädlicher Medikamente			Therapie wie Stufe C stationär kontinuierliche Infusion inotroper Substanzen, mechanische Assist-Geräte, Herztransplantation,
ACE-Hemmer	ACE-Hemmer + β -Blocker	ACE-Hemmer + β -Blocker + Furosemid* + Spironolacton** Salzrestriktion (Digitalis)	

* nur zur akuten Ödemausschwemmung, keine Dauertherapie

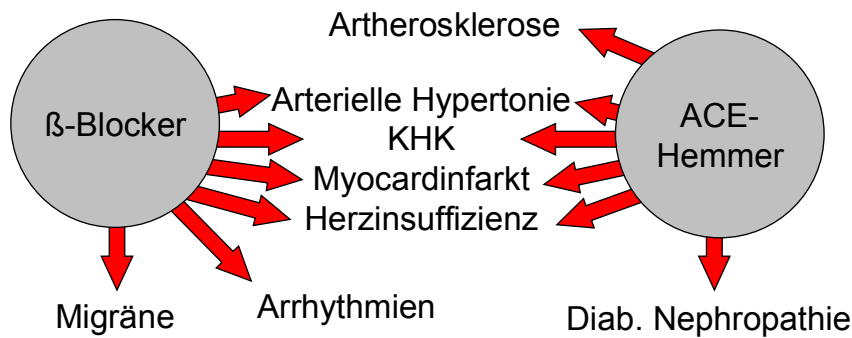
** zur Durchbrechung einer Furosemid-Resistenz und bei Hypokaliämie

Obligate therapiebegleitende Maßnahmen

- Lifestyle Modifikation
- Moderates körperliches Training
- Therapie bzw. Kontrolle von Arrhythmien (hier bringen nur β -Blocker und Amiodaron Vorteile), Antikoagulation bei Vorhofflimmern; Herzschrittmacher
- Diabetes mellitus: Kontrolle durch konventionelle Insulintherapie (orale Antidiabetika sind bei HI-Patienten nachteilig), nicht zu scharf einstellen (Ziel-HbA1C $\geq 7,5$; erhöhte Hypoglykämiegefahr bei alten Menschen, β -Blocker können die Hypoglykämiesymptomatik verschleiern)
- Abklärung und Therapie von Anämien (B12, Eisen, Folsäure; Niereninsuffizienz?)
- Ödemausschwemmung (nur akut)
- Stete Re-Evaluierung der Medikation (Dosierungen anpassen)
- Compliance sicherstellen: Anzahl der Medikamente auf ein Mindestmaß reduzieren, individuelle Verträglichkeit feststellen, auf Patientenwünsche eingehen (kalte Finger durch β -Blocker? Husten durch ACE-Hemmer? Imperativer Harndrang durch Diuretika?)

Absetzen schädlicher Medikamente

- NSAR in schmerzwirksamen Dosen öfter als 60d/Jahr
Alternativen: Migräne: Prophylaxe durch β -Blocker, Rheuma: DMARDs, Schmerztherapie: Opiate; Thrombo-ASS 100mg ist erlaubt!
- orale Antidiabetika; Alternative: Insulintherapie
- diverse Antiarrhythmika: Chinidin, Propafenon, Flecainid ("Klasse 1")
- Calciumantagonisten: Verapamil, Diltiazem
- Magnesiumhaltige Präparate sind für Herzpatienten ungeeignet, Magnesium ist ein „Kalzium-Räuber“. Im Darm benutzen Ca^{+} und Mg^{+} den selben Ionenkanal, bei regelmäßiger Mg Einnahme sinkt dadurch die Ca-Resorption und der Serumspiegel, Zunahme von Vorhofflimmern, Beschleunigung des Herzversagens und Osteoporose sind die Folgen.
- "exotische" Betablocker: mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität, β_2 -spezifische, Atenolol
- Phosphodiesterase-III-Hemmer: Amrinon, Enoximon
- "Exotische Substanzen" Bosentan, Darnsetan, Nesiritide, Omapatrilid (tlw. in der Intensivtherapie berechtigt), $\text{TNF}\alpha$ -Blocker



🧐 ACE-Hemmer und β-Blocker: 8 Fliegen mit 2 Klappen

ACE-Hemmer

🧐 ACE-Hemmer sind Mittel der Wahl ab ACC Stufe A für alle Patienten mit Risikofaktoren bzw. mit symptomatischer oder asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion. ACE-Hemmer eignen sich in der Therapie aller Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wobei ein Synergismus mit β-Blockern besteht. Sie verlangsamen nicht nur die Progression einer Herzinsuffizienz, sondern wirken gleichzeitig antihypertensiv und sind ein Mittel der Wahl in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt (vasoprotektives Regime, reverse cardiac remodelling) und können - bei nierengesunden Diabetikern - einer diabetischen Nephropathie vorbeugen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Limitierende Nebenwirkungen: Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie
- trockener Reizhusten: Tritt meist Wochen nach Therapiebeginn auf; gezielt danach Fragen! Bei Auftreten wechseln zu Sartanen
- Angioödem (Bradykinin-vermittelt): Auftreten nach Erstgabe, wird mit Steroid-Bolus therapiert. Wechseln zu Sartanen

Empfohlene Substanz:

Enalapril (lang wirksam, bewährt, generisch verfügbar)

Weitere verfügbare lang wirksame ACE-Hemmer (schlechtere Datenlage, keine Vergleichsstudien, teurer): Lisinopril, Fosinopril.

🧐 Die fixe Kombination mit Hydrochlorothiazid schränkt die rund-um-die-Uhr-Therapie ein und ist für Patienten mit Herzinsuffizienz nicht empfohlen.

Vorgehen:

Erstgabe: 1/2 Tablette der kleinsten Dosis abends unmittelbar vor dem zu Bett gehen (dadurch keine Gefahr einer Synkope). Dosis im Wochen-Intervall steigern, bis limitierende Nebenwirkungen (Kreatininanstieg, Hyperkaliämie, Hypotonie) auftreten.

Eine vorübergehende Hypotonie, die sich durch Hinlegen und Volumensubstitution bessert, ist keine Kontraindikation gegen die vorsichtige Fortsetzung der ACE-Hemmerbehandlung. Eventuell ACE-Hemmer reduzieren, Thiacide absetzen, Schleifendiuretika nur intermittierend bei Wassereinlagerung.

Dosistitration von Enalapril bei Herzinsuffizienz

Woche	Dosis mg/Tag
Woche 1	Tag 1-3: 2,5mg 0-0-1 Tag 4-7: 2,5mg 1-0-1
Woche 2	5mg 1-0-1
Woche 3 und 4	10mg 1-0-1

Wenn die Standarddosis von 20mg erreicht ist, aber der RR noch nicht im Zielbereich, so sollte ebenfalls langsam die β -Blocker-Dosis angepasst werden, reicht dies zur RR-Senkung auf 135/85 nicht aus werden Thiacide in niedriger Dosierung dazugegeben. Wegen der besseren Steuerbarkeit sind Monosubstanzen wie Chlortalidon (Hydrosan®) zu bevorzugen. Wenn dann der RR noch zu hoch ist kann die Dosierung des ACE-Hemmers langsam bis zur Maximaldosis von 2x20 mg gesteigert werden. Dosierung regelmäßig überprüfen und an die Nierenfunktion anpassen!

Aorten- oder Mitralklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie

stellen bei vorsichtiger Anwendung keine absolute Kontraindikation für ACE-Hemmer dar. In Zweifelsfällen wählt man zu Behandlungsbeginn wegen der besseren Steuerbarkeit und kürzeren Auswaschphase eine kurz wirksame Substanz wie Captopril. Anfangsdosierung 6,25mg in 2-3 Einzelgaben, und stellt bei gutem Ansprechen auf Enalapril 0-0-2,5 um, dann Dosisanpassung wie oben, Limitierendes Symptom: Schwindel.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion, besonders Patienten mit Nierenarterienstenose haben ein hohes Risiko für akutes Nierenversagen bei Beginn einer ACE-Hemmertherapie. Rechtzeitig bemerkt ist dies reversibel. Die Kontrolle von K, Kreatinin und RN vor und während der Therapie ist unerlässlich.

Anfangs-Dosierung von Enalapril bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (Kr-Cl)ml/min.	Anfangsdosis mg/Tag
30 < Kr-Cl < 80 ml/min.	5 – 10 mg
10 < Kr-Cl < 30 ml/min.	2,5 mg
Kr-Cl < 10ml/min. (dialysepflichtig)	2,5 mg an den Dialysetagen

Im nächsten Kapitel finden Sie eine Tabelle zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate nach der MDRD-GRF-Formel

Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern

Risikofaktoren sind:

- Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika
- gleichzeitige Behandlung mit Kaliumpräparaten

Sartane (Angiotensin II-Antagonisten)



Sartane sind den ACE-Hemmern in der Therapie des Herzversagens unterlegen. Da Sartane jedoch den Bradykininabbau nicht beeinflussen, tritt kein Reizhusten auf. Es gibt einzelne Fallberichte über das Auftreten von Angioödem. Sartane sind Mittel der Wahl für Patienten mit nachgewiesener ACE-Hemmer-Unverträglichkeit; der ACE-Hemmer kann abrupt abgesetzt werden, das Sartan soll analog dem ACE-Hemmer aufdosiert werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkaliämie

Geeignete Substanzen

1. Wahl Candesartan Atacand® 4/8/16mg Blopress® 4/8/16/32mg,
2. Losartan ist zwar generisch verfügbar und damit wesentlich preiswerter, scheint aber in einer Registeranalyse von Lund et al. bei Herzinsuffizienz dem Candesartan unterlegen. Die Meinungen über die Beweiskraft dieses Ergebnisses sind jedoch geteilt. Einen Direktvergleich unterschiedlicher Sartane in randomisierten prospektiven Doppelblindstudien gibt es nicht. Die retrospektive Analyse der Daten von 30.254 Patienten mit Herzinsuffizienz, von denen 5139 etwa je zur Hälfte eine Behandlung mit Candesartan oder Losartan erhalten hatten findet aber signifikante Unterschiede. Nach einem Jahr lebten von den mit Candesartan behandelten Patienten noch 90 Prozent und nach fünf Jahren noch 61 Prozent. Für Losartan ergaben sich dagegen deutlich niedrigeren Überlebensraten: 83 Prozent nach einem Jahr und 44 Prozent nach fünf Jahren. Vor einer Änderung von Therapieentscheidungen raten Lund et al. dazu, zunächst abzuwarten, ob sich zumindest aus Daten anderer großer Register eine "stützende Evidenz" für die beobachteten Unterschiede zwischen beiden Sartanen ergibt.⁵⁷

Sartane und Krebsrisiko

2003 war in einer Studie mit Candesartan (ATACAND, BLOPRESS) eine erhöhte Krebsmortalität unter Verum im Vergleich zu Placebo aufgefallen war (2,3% versus 1,6%). 2010 fand eine Metaanalyse aus neun randomisierten Studien mit Candesartan, Telmisartan, Losartan und Valsartan bei 61.590 Patienten die Neudiagnose einer Krebserkrankung bei 7,2% unter Sartanen und bei 6% in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko [RR] 1,08; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,01-1,15). Das Ergebnis ist unabhängig von der Vergleichsintervention (Placebo, Betablocker, ACE-Hemmer). Der Autor rät zu einer zurückhaltenden Verordnung. Eine von der FDA durchgeführte Metaanalyse mit 156.000 eingeschlossenen Patienten in der 31 Studien eingeschlossen wurden, fand indes keine Krebsrisikoerhöhung⁵⁸.

Nutzenbelege aus Endpunktstudien gibt es bei Hypertonie nur für Losartan und bei

⁵⁷ Association of Candesartan vs Losartan with All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure; Eklind-Cervenka M. JAMA 2011; 305: 175

⁵⁸ a-t 2011; S: 64

Herzinsuffizienz nur für Candesartan, daher sind diese beiden **Mittel der Reserve**, wenn ACE-Hemmer gebraucht, aber nicht verwendet werden können.
Für Telmisartan (Micardis®) und Valsartan (Diovan®), ist in Studien trotz Blutdrucksenkung kein Nutzen belegt. Bei Olmesartan (Mencord®, Olmetec®) äußert die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA aktuell sogar den Verdacht auf erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit in zwei Langzeitstudien mit Diabetespatienten⁵⁹

β-Blocker



Wie ACE-Hemmer verlangsamen β-Blocker die Progression der HI und erhöhen die Überlebensrate, wobei sie mit ACE-Hemmern synergistisch wirken und sind trotz ihrer negativ-inotropen Wirkung ein wichtiges Element der Standardtherapie ab ACC Stufe B. Weitere Wirkungen: antihypertensiv, negativ chronotrop, negativ dromotrop (Verhinderung des Durchschlagens von Vorhofflimmern in den Ventrikel), Migräne-Prophylaktikum

β-Blocker Verbessern die kontraktile Funktion, senken die Nachlast, reduzieren entzündliche Zytokine im Myocard, verbessern die Funktion von „Myocard im Winterschlaf“ und verhindern die Narbenbildung bzw. Fibrose (reverse cardiac remodelling)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

- Kurzzeitige Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz, AV-Block, Bradycardie, Hypotension, Bronchospasmen, Verschlechterung einer paVK
- Verschleierung der Symptomatik einer Hypoglycämie (Diabetiker!)
- Rebound-Phänomen: Werden β-Blocker schlagartig abgesetzt, kommt es zum sogenannten Rebound-Phänomen mit Tachycardie und Exzessivem Blutdruckanstieg; es kann die Gefahr eines Myocardinfarktes bestehen. Daher dürfen β-Blocker nicht schlagartig abgesetzt werden, sondern müssen über einen Zeitraum von 4 Wochen ausgeschlichen werden (Wöchentliche Dosisreduktion). Auch aufgrund des Rebound-Phänomens fallen Betablocker unter Dopingrichtlinien, daher Vorsicht bei Sportlern.

Kontraindikationen

- Bradycardie, Bradyarrhythmie
- häufige Hypoglykämie-Entgleisungen
- COPD, Asthma-Anamnese: wenn sich Asthma oder COPD unter β-Blocker - Therapie verschlechtern nicht β-Agonisten verordnen, sondern β-Blocker absetzen! Auch sog. "cardioselektive" β-Blocker können Asthma-Anfälle mit besonders nächtlichen Erstickungsanfällen auslösen.
- Hypotonie: Systolischer Blutdruck <100 mmHg
- Zeichen peripherer Minderperfusion, periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) ab Stadium II
- PR-Intervall >0.24 sek., AV-Block 2. oder 3. Grades (ohne Schrittmacher)
- Gleichzeitige Verabreichung von Verapamil, Diltiazem
- Alternative zu β-Blockern bei Vorliegen von Kontraindikationen: Amlodipin

Vorgehen:

Einschleichend Dosieren; in den ersten 2-4 Wochen kann es zur transienten Verschlechterung der Symptomatik kommen (Patienten aufklären, überbrückend Diuretika). Danach in 2-4-Wochenrhythmus je nach Befindlichkeit des Patienten die Dosis erhöhen, bis limitierende Nebenwirkungen (Bradycardie, Hypotonie) auftreten

Geeignete Substanzen (generisch):

Bisoprolol, retardiertes Metoprolol, Carvedilol (besitzt auch Wirkung auf alpha-Rezeptoren, damit Benefit bei Prostatahypertrophie)

Amlodipin

👨‍⚕️ **Ist β -Blockern in vieler Hinsicht unterlegen, bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber β -Blockern ist Amlodipin aber eine brauchbare Alternative. Amlodipin (generisch verfügbar; ein lang wirksames Dihydropyridin), ist der einzige Kalzium-Antagonist, der sich für Therapie bei Herzinsuffizienz eignet.**

Digitalis

War bisher das hepatisch eliminierbare Digitoxin üblich, so sollte nach aktueller ACC/AHA Empfehlung, wenn überhaupt **nur Digoxin** (Lanitop®) zum Einsatz kommen.

Die internationalen Gesellschaften raten von der Verwendung von Digitoxin (Digimerck®) aufgrund fehlenden Benefits generell ab, in vielen Ländern wurde Digitoxin bereits vom Markt genommen. Alternativen zur Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern sind β -Blocker und Amiodaron, zukünftig vielleicht auch Donedaron (in Zulassung, Warnsignale siehe Kapitel VH-Flimmern). Weiters bieten sich Cardioversion bzw. Schrittmacher-Therapie an.

👨‍⚕️ **Zur Symptomkontrolle (Stufe C) bei schwerer therapieresistenter Herzinsuffizienz ist Digoxin (Lanitop®) unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen zur Senkung der Herzfrequenz bei β -Blocker-Kontraindikation geeignet. Der therapeutische Bereich ist eng, ebenso die therapeutische Breite mit hohem Vergiftungspotential. In der Therapie des fortgeschrittenen Herzversagens werden Substanzen mit Einfluß auf den Kaliumhaushalt (ACE-Hemmer, Diuretika) verwendet. Daraus ergibt sich ein lebensbedrohliches Interaktionspotential. Ein Benefit ist nur unter Plasmaspiegelkontrolle (Ziel: 0,5-0,8µg/ml) und individueller (!) Dosierung gegeben. Ist eine routinemäßige Plasmaspiegelkontrolle nicht möglich, wird von der Verwendung von Digitalis abgeraten. Niereninsuffizienz mit einer GFR < 20ml/min. ist eine Kontraindikation.**

Diuretika



Furosemid (generisch verfügbar) ist das Diuretikum der Wahl zur akuten Ödemausschwemmung bei Herzinsuffizienz (Stufe C-D), eine Dauertherapie soll vermieden werden.

Bei Herzinsuffizienzpatienten sind aufgrund Diuretikaresistenz (Aktiviertes RAAS) höhere Dosen (ab 80mg bis 200mg/d) notwendig. Zur Durchbrechung der Furosemid Resistenz aber auch zur Vermeidung von Hypokaliämie (**nicht prophylaktisch**) können Aldosteronantagonisten hilfreich sein. Auch Patienten, die mit β -Blockern, ACE-Hemmern und Furosemid austherapiert sind sowie Patienten mit Leberzirrhose (Aszites) können von Aldosteronantagonisten (Spironolacton/Eplerenon) profitieren. Grundsätzlich ist Spironolacton der Aldosteronantagonist der ersten Wahl. Da Spironolacton auch Effekte am Progesteronrezeptor zeigt, können entsprechende Nebenwirkungen auftreten (Gynäkomastie, Hirsutismus, Libidoverlust). In diesem Fall soll zu Eplerenon (Inspra®, keine Affinität zum Progesteronrezeptor) gewechselt werden

Spironolacton + ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz Stufe C+D Dosierung : 12,5 - 25mg

Bestimmung des Therapieerfolges

Die Therapie von Herzinsuffizienzpatienten erfordert ein ständiges Follow-up. Der Patient muss auf das Auftreten von limitierenden Nebenwirkungen seiner Medikation untersucht werden, die Compliance muss überprüft werden. Hinsichtlich der Bestimmung des Therapieerfolges sind folgende Parameter hilfreich: Gewicht, Herzfrequenz <90/min, Venenstauung, Ödeme, Unterschenkelumfang, Leistungsfähigkeit, Auswurfraction (EF, Echocardiographie), Herzschaten (Thoraxröntgen), BNP-Spiegel

BNP (Type B Natriuretic Peptide, früher auch "Brain Natriuretic Peptide") ist ein Marker für Herzversagen. Ein Wert von >100 pg/ml ist ein diagnostisches Kriterium für Herzinsuffizienz; ein Analysegerät mit Teststreifen ist verfügbar (Biosite Triage BNP)

Therapieresistente Herzinsuffizienz

Das Management der schweren therapieresistenten Herzinsuffizienz bleibt der Intensivmedizin bzw. Intermediate Care vorbehalten. Die Maßnahmen bestehen aus kontinuierlicher Infusion inotroper Substanzen wie Dobutamin (Perfusor für den Hausgebrauch verfügbar), Vasodilatoren, Nesiritide etc. An die Listung zur Herztransplantation (eventuell Überbrückung mit Assist-Geräten) soll frühzeitig gedacht werden.

Niereninsuffizienz

Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor, verbunden mit erhöhter Morbidität und Mortalität und sollte deshalb keinesfalls bagatellisiert werden. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Durchblutung der Niere ab und die Nierenmasse beginnt abzunehmen. Diese Einschränkung der funktionalen Reserve kann sich unterschiedlich auswirken und reicht von der mangelnden Anpassungsfähigkeit der Nieren bei geänderten Bedingungen, etwa bei veränderter Wasser- und Salzzufuhr, bis hin zur reduzierten Elimination von harnpflichtigen Substanzen und Medikamenten. Daraus erklärt sich einerseits die erhöhte Neigung zur Exsikkose, andererseits die Tendenz zur raschen Ödembildung nach Infusionstherapie.

Entgleisungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (in Folge der Einschränkung der renalen Reserve)

- hypervolämischen Hyponatriämie bei zu starker Volumsbelastung oder mangelnder Diuretikatherapie (bei eingeschränkter Nierenfunktion ist vermehrte Flüssigkeitszufuhr entgegen landläufiger Vorstellung nicht nützlich, viele geriatrische Patienten in Altersheimen bekommen regelmäßige Infusionen trotz ausgeprägter Ödeme)
- hypovolämische Hypernatriämie ist oft Folge einer übermäßigen Diuretikaeneinnahme oder mangelnder Flüssigkeitszufuhr (nach den aktuellen Leitlinien sollen Schleifendiuretika nicht dauernd sondern nur bei Wasser-Retention fallweise angewendet werden, einer der Verfasser ist mit der Situation konfrontiert, dass das örtliche Altersheim eine Verordnung „bei Bedarf“ generell nicht zulässt)
- zu gefährlichen Hypokaliämien kann der basal erhöhte Kaliumverlust in Kombination mit einer unkontrollierten Diuretikaverabreichung führen
- Hyperkaliämie kann Folge verschiedener Medikamentennebenwirkungen (zum Beispiel Digitalisglykoside, β -Blocker, ACE-Hemmer oder Spironolacton) oder einer iatrogenen Kaliumzufuhr ohne Beachtung der verminderten Exkretionskapazität sein
- zu den häufigsten nephrotoxischen Medikamenten zählen neben den Diuretika NSAIDs, ACE-Hemmer, Angiotensin Rezeptor-Blocker (Sartane), Aminoglykoside sowie Kontrastmittel (die auch eine akuten Nierenversagen auslösen können).

Nur Serum-Kreatinin bestimmen?

Es ist oft überraschend, wenn bei alten Menschen schon scheinbar geringfügige Ursachen wie eine leicht negative Volumsbilanzierung, Gabe von niedrig dosierten ACE-Hemmern oder NSAR zu ausgeprägtem Anstieg der Serumkreatinin Werte führen. Dabei wird leicht übersehen, dass ein „normaler“ Kreatininausgangswert nicht mit einer normalen Nierenfunktion gleichzusetzen ist. Die exkretorische Funktion der Nieren ist von der Anzahl und Leistung der funktionsfähigen Nephrone abhängig und wird durch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) definiert, die im klinischen Alltag mit der Kreatinin- Clearance gleichgesetzt werden darf. Das Serumkreatinin beginnt erst bei einer beträchtlichen Reduktion der GFR zu steigen und ist dadurch zur Früherkennung ungeeignet ist. Die Stadien I und II einer chronischen Niereninsuffizienz befinden sich in einem für Serumkreatinin nicht sensitiven Bereich.

🧐 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

(Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative)-Guidelines 2002	
Stadium 1	Normale GFR $\geq 90 \text{ ml/min./1,73m}^2$ (mit Nierenschädigung)
Stadium 2	GFR 60 bis $89 \text{ ml/min./1,73m}^2$
Stadium 3	GFR 30 bis $59 \text{ ml/min./1,73m}^2$
Stadium 4	GFR 15 bis $29 \text{ ml/min./1,73m}^2$
Stadium 5	GFR $< 15 \text{ ml/min./1,73m}^2$ (Dialyse oder Transplantationspflichtig)

(Quelle: www.geriatrie-online.at „Niere im Alter“ Dr. Christine Winzer, Univ.-Prof. Dr. Erich Pohanka Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien)

Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Der Serumkreatininwert ist ein äußerst unscharfer Parameter, der nur deutliche Nierenfunktionsstörungen aufdeckt. Erst wenn das Glomerulumfiltrat nahezu um die Hälfte vermindert ist, übersteigen die Serumkreatininwerte die obere Normgrenze von $1,1 \text{ mg/dl}$. Eine wirkliche Früherkennung ist mit dieser Methode faktisch kaum möglich.

Der beste Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die jedoch nicht direkt gemessen, sondern nur über indirekte Clearance-Verfahren bestimmt werden kann. Das klassische Vorgehen zur Bestimmung der GFR ist die Berechnung der Kreatinin-Clearance aus dem 24-Stunden-Sammelurin – eine recht aufwändige Messmethode.

MDRD-Formel

Eine neue, verkürzte Formel zur Abschätzung der GFR wurde im Rahmen der „Modification of Diet in Renal Diseases Study Group“-Studie (MDRD-Studie) validiert. Sie bestimmt die GFR aus den Serumkreatininwerten sowie aus dem Alter.

Die Formel lautet:

$$\begin{aligned} eGFR(\text{ml/min./1,73m}^2) &= \\ &= 186 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \times (1,210 \text{ falls schwarze Hautfarbe}) \\ &= \exp(5,228 - 1,154 \times \ln(S_{Cr}) - 0,203 \times \ln(\text{Alter}) - (0,299 \text{ falls weiblich}) + (0,192 \text{ falls schwarze Hautfarbe})) \end{aligned}$$

Die Abschätzung des GFR mittels der verkürzten MDRD-Formel wird ebenso zuverlässig eingestuft wie die aufwändigere Berechnung der Kreatinin-Clearance aus dem 24-Stunden-Urin. Auch werden die GFR Werte $< 60 \text{ ml/min.}$, die von klinischem Interesse sind (insbesondere, wenn die Medikamentation bzw. Dosis feinstufig eingestellt muss), mit der verkürzten MDRD Formel gut abgebildet. (Quelle: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie)

Um auch am Krankenbett die GFR ihres Patienten ermitteln zu können, finden Sie am Ende dieses Kapitels zwei getrennte Tabellen nach der MDRD-Formel errechnet für Frauen und Männer zwischen 40 und 90 Jahren für Serumkreatininspiegel von $1\text{-}5 \text{ mg\%}$.

Medikamente bei chronischer Niereninsuffizienz

Nicht nur bei Dialysepatienten, sondern bereits auch ab Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz, kommt es zu einem dramatischen Anstieg der kardiovaskulären Mortalität. Ziel der Therapie muss es sein, das Eintreten der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz hinauszuzögern, um somit effektiver die exzessiv hohe Mortalität in dieser Patientengruppe zu bekämpfen. Es gilt daher, die klassischen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie und Nikotinabusus entsprechend zu behandeln. Aufgrund einer bestehenden, nicht behandelten essentiellen Hypertonie kommt es zum Erkrankungsbild der vaskulären Nephropathie, und in der Folge zu einer GFR-Abnahme. Alleine durch eine Blutdrucksenkung auf 140/90 mm Hg, kann die Abnahme der GFR von 12ml/min/Jahr bei unbehandelter arterieller Hypertonie auf 6ml/min/Jahr reduziert, durch weitere Senkung auf unter 130/85, sogar ein Wert von 2ml/min/Jahr GFR-Abnahme erreicht werden. Diese Maßnahme stellt somit den wichtigsten Eckpfeiler in der Präventionstherapie der chronischen Niereninsuffizienz dar.

Wahl des Hochdruckmedikamentes

Mit welchem Antihypertensivum begonnen werden soll, hängt stark vom Lebensalter und den Komorbiditäten des Patienten ab. Prinzipiell ist bei jüngeren Patienten von einer höheren Reninaktivität auszugehen, womit Betablockern, oder Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) der Vorzug zu geben ist. Ältere Patienten würden eher von einer Diuretikatherapie profitieren. Bei bestehender Nierenschädigung mit Proteinurie sind natürlich ACE-Hemmern oder ARB der Vorzug zu geben, ab Kreatinin >2-2,5 werden ACEI/ARB im Allgemeinen als kontraindiziert angesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine Monotherapie die Ausnahme darstellt, und dass die optimale Blutdruckeinstellung wie sie uns in verschiedenen Studien gezeigt wurde, nur durch Verwendung von mindestens drei Substanzklassen erreicht werden kann. Ein zu Beginn der ACE-Hemmertherapie beobachtete Nierenfunktionsverschlechterung bis zu 25% wird toleriert, da der positive Langzeiteffekt durch Senkung des intraglomerulären Druckes bei weitem den kurzzeitig negativen Effekt überwiegt. Prinzipiell gilt es, 3 bis 7 Tage nach Therapiebeginn mit ACE-Hemmern/ARB die Nierenfunktion und Elektrolyte zu kontrollieren. Bei einem GFR-Abfall von >30 - 50% sollte die ACE-Hemmer/ARB-Therapie jedoch wieder abgesetzt werden.

Vitamin D-Mangel

Die Behandlung des Vitamin D Mangels im Stadium 3 und 4 der chronischen Niereninsuffizienz ist noch nicht in seiner vollen Bedeutung untersucht. Die klinischen Beobachtungen zeigen, dass es bereits ab Stadium 3 zu einem Anstieg des Parathormons (PTH) kommt. Einerseits ist ein Mangel an aktivem Vitamin D₃ zu beobachten, andererseits kommt es durch die Phosphatretention aufgrund der Nierenfunktionseinschränkung zur Stimulation der Nebenschilddrüsen, und damit entsprechender Stimulation der PTH-Freisetzung.

Statine

Die Bedeutung der Statine im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz sind derzeit noch nicht restlos geklärt, insbesondere das Nutzen : Risikoverhältnis der Primärprävention (noch kein Herzinfarkt/ Schlaganfall).

Schädliche Medikamente

- NSAR: Allgemein bekannt sind die negativen Wirkungen von nichtsteroidalen Antiphlogistika, die durch Hemmung der Prostaglandinsynthese die Durchblutung in der Niere deutlich einschränken können. Interessanterweise sind auch die COX2-Antagonisten hier keine Ausnahme. Es konnte gezeigt werden, dass auch in der Niere Rezeptoren für COX2 exprimiert werden, und hier also die vermeintliche »nierenschonende« Wirkung ausbleibt.
- Für das 100% renal eliminierte Naproxen gilt eine GRF $<20\text{ml/min}$ als Kontraindikation,
- ebenso für das 40% über die Leber metabolisierte Diclofenac (ein präferentiell Cox2-wirkames NSAR).
- Für Metamizol (Novalgin®) macht der Hersteller keine Angaben über die Untergrenze der GFR für die Anwendung. Metamizol bewirkt wie die anderen NSAR eine reversible Hemmung der Cyclooxygenase, hat also keine Vorteile hinsichtlich der Nierenfunktion. Der Hersteller des seit 1922 zugelassenen Präparates berichtet ohne Zahlenangaben „in sehr seltenen Fällen“, bei anamnestisch bekannter Nierenerkrankung von vorübergehender Nierenfunktionsstörung und interstitieller Nephritis (näheres unter: akutes Nierenversagen)
- Die Ausscheidung von Paracetamol erfolgt nach hepatischer Veresterung renal. Ab einer GFR $<10\text{ml/min}$ ist diese verzögert.
- Niedrig dosiertes Aspirin ($\sim 100\text{mg/d}$) wird generell als unbedenklich für die Nierenfunktion angesehen. Es gibt aber Daten aus Israel, die zeigten, dass bei geriatrischen Patienten, nach Absetzen reversible Nierenfunktionsverschlechterungen beobachtet wurden. Es ist also in dieser Situation der Benefit dieser Medikation gegenüber möglichen renalen Komplikationen abzuwägen.
- Allopurinol wird häufig bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung, aufgrund der geringeren Harnsäureelimination verbundenen Erhöhung der Harnsäure, eingesetzt. Es ist darauf hinzuweisen, dass ab einer GFR von $<60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ die Dosis entsprechend zu reduzieren ist. Unterhalb einer GFR von 20ml/min ist eine Dosis von 100mg täglich oder jeden 2. Tag als ausreichend anzusehen. Nebenwirkungen wie Fieber, Eosinophilie, Dermatitis, Leberfunktionsstörungen und letztendlich Verschlechterung der Nierenfunktion sind bei Überdosierung zu beobachten.
- Spironolacton findet seit der RALES Studie zunehmende Verwendung zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Nach Publikation dieser Arbeit im New England Journal of Medicine kam es zu einem rapiden Anstieg der tödlich verlaufenden Hyperkaliämien und auch zu Nierenversagen (oft in Kombination mit ACE-Hemmern). Es ist darauf hinzuweisen, dass in der RALES-Studie Patienten mit einem Kreatinin von $>2,2\text{mg/dl}$ ausgeschlossen waren, und Spironolacton bei einer GFR $<30\text{ml/min}$ nicht mehr eingesetzt werden soll. Ansonsten sind für Aldosteronantagonisten wie Spironolacton zusätzlich antiinflammatorische und antiproteinurische Wirkung bekannt, und somit bei milder Niereninsuffizienz unter entsprechender Kontrolle ein Platz in der Therapie gegeben.

(Quelle: www.medmix.at „Medikamente bei chronischer Niereninsuffizienz“ Ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz Medizinische Universität Innsbruck, Klinische Abt. für Nephrologie)

Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ANV) ist charakterisiert durch einen rasanten Verlust der glomerulären Filtrationsrate und einer Retention harnpflichtiger Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin. Häufig damit verbunden sind Anurie bzw. Oligurie. Das ANV ist eine wesentliche Komplikation, die bei Intensivpatienten mit einer Mortalität bis zu 30% verbunden ist.

Prärenales akutes Nierenversagen

Diese Form stellt mit ca. 60% die häufigste Variante des ANV dar. Sie wird hervorgerufen durch eine renale Minderperfusion, die einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach sich zieht. Häufigste Ursachen sind

- akuter Volumenmangel: Blutung, Flüssigkeitsverluste
- Systemische Vasodilatation: Sepsis, Anaphylaxie, Leberversagen, Intoxikation
- Vermindertes Herzzeitvolumen und/ oder Rückstau: Linksherz-, Rechtsherzinsuffizienz, Pulmonale Hypertonie, Lungenembolie, mechanische Beatmung

Renales akutes Nierenversagen

Ungefähr ein Drittel aller ANV-Fälle fallen in diese Gruppe. Die akute tubuläre Nekrose ist weitaus die häufigste Ursache für das ANV. Sie ist im wesentlichen charakterisiert durch einen massiven Abfall der GFR bei unverhältnismäßig geringerer Beeinträchtigung der Nierendurchblutung.

Die häufigsten Auslöser sind

- Tubuluszellschädigung: Ischämie, Medikamente/Toxine (z.B. Antibiotika, Zytostatika, **Röntgenkontrastmittel**)
- Akute tubulointerstitielle Erkrankungen: Allergische interstitielle Nephritis, infektiöse Nephritis, akute zelluläre Transplantatabstossung
- Glomeruläre Erkrankungen und Veränderungen der kleinen Nierengefäße: rapid progressive Glomerulonephritis, Vaskulitis (Wegener-Granulomatose), Good–Pasture Syndrom, Transplantatabstossung, Maligne Hypertonie, Prä/Eklampsie, Sklerodermie, **Röntgenkontrastmittel**, Koagulopathien (Hämolytisch-urämisches Syndrom, Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Waterhouse Friedrichsen Syndrom, Hyperviskositäts-Syndrom)
- Erkrankungen der großen Nierengefäße: Thromboembolie, Cholesterinembolie, Vaskulitis, Nierenvenen -Thrombosen

Es gibt Fallberichte von irreversiblen Hämolytisch-urämischem Syndrom, Vaskulitis und anaphylaktischem Schock nach Metamizol!

Postrenales akutes Nierenversagen

In weniger als 5% aller Fälle von ANV ist eine Abflussbehinderung die Ursache. Bei zwei gesunden Nieren besteht als häufigste Ursache des postrenalen ANV eine Obstruktion im Bereich des Blasenhalses (Prostata)

Prophylaxe des akuten Nierenversagens

Für einige spezielle Formen des ANV wurden in letzter Zeit erfolgreiche prophylaktische Maßnahmen beschrieben.



Für die Allgemeinpraxis ist wohl die Kontrastmittelnephropathie am interessantesten. Vor Zuweisung zu einer Röntgen- oder CT-Untersuchung mit Kontrastmittel sollte unbedingt das Serum-Kreatinin bestimmt und die GFR errechnet werden. Metformin soll pausiert werden.

Der vermutlich wichtigste pathophysiologische Mechanismus bei diesem Krankheitsbild ist eine intrarenale Vasokonstriktion. Diese wird vermutlich durch die Freisetzung von Endothelin, Adenosin oder die hohe Osmolarität von ionischem Kontrastmittel selbst verursacht. Erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kontrastmittelnephropathie besitzen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, Volumendepletion, Diabetes Mellitus, chronischer Niereninsuffizienz und multiplem Myelom. Der typische Verlauf besteht in einem akuten Abfall der GFR innerhalb von 24-48 h nach intravenöser Verabreichung eines Röntgenkontrastmittels. Der Gipfel des Kreatininanstiegs wird innerhalb einer Woche erreicht. Anschließend kommt es in den meisten Fällen zu einer Normalisierung.

Die wichtigsten Vorbeugemaßnahmen sind:

1. Hydrierung bzw. Vermeiden von Dehydrierung
2. NaCl

Welches der beiden wirksam(er) ist, und bei welchem Patienten, ist noch umstritten. Hydrierung kann mit isotonen Lösungen (z.B. NaCl 0,9 %) oder halb-isotonen (z.B. NaCl 0,45 %) Als wirksame prophylaktische Maßnahmen erwiesen sich bisher die Verwendung von nicht-ionischen Kontrastmitteln und die intravenöse Gabe von 0.45% NaCl mit einer Rate von 1 ml/kg KG/h 12 Stunden vor und nach der Untersuchung. Zusätzliche erfolgversprechende Maßnahmen sind die intravenöse Verabreichung von Prostaglandin E1 (20 µg/kg KG/min über 6 h, Beginn 1 h vor KM-Gabe) und die orale Verabreichung von N-Acetylcystein (2 x 600 mg/d am Vortag und am Tag der Untersuchung). Die einfache Verabreichung und de facto Nebenwirkungsfreiheit dieser Substanz machen N-Acetylcystein besonders interessant. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang: N-Acetylcystein ist auch als Antidot bei Paracetamolintoxikation zugelassen. Von Diuretika wird generell abgeraten.

(Quelle: www.intensiv-innsbruck.at „DAS AKUTE NIERENVERSAGEN“ A.Univ.-Prof. Dr. Michael Joannidis, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Innsbruck)



Generell sind GFR-Formeln ungenau bis ungültig bei:

- akutem Nierenversagen,
- rascher Änderung der Nierenfunktion,
- Schwangerschaft,
- Kindern,
- schwerer Unterernährung und ausgedehnten Paresen oder schwerer Muskelerkrankung.

**Tabelle Glomeruläre Filtrationsrate für Frauen in ml/min**

Kreatinin	40 Jahre	50 Jahre	60 Jahre	70 Jahre	80 Jahre	90 Jahre
1	61	59	57	55	53	52
1,2	50	48	46	44	43	42
1,4	42	40	38	37	36	35
1,6	36	34	33	32	31	30
1,8	31	30	29	28	27	26
2	28	26	25	25	24	23
2,2	25	24	23	22	21	21
2,4	22	21	21	20	19	19
2,6	20	19	19	18	18	17
2,8	19	18	17	17	16	16
3	17	17	16	15	15	15
3,2	16	15	15	14	14	14
3,4	15	14	14	13	13	13
3,6	14	13	13	13	12	12
3,8	13	13	12	12	11	11
4	12	12	11	11	11	11
4,2	12	11	11	10	10	10
4,4	11	11	10	10	10	9
4,6	11	10	10	9	9	9
4,8	10	10	9	9	9	9
5	10	9	9	9	8	8
Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	Stadium 1 GRF >90 ml	Stadium 2 60 – 89 ml	Stadium 3 30 – 59 ml	Stadium 4 15 – 29 ml	Stadium 5 GRF <15 ml	

🧐 Tabelle Glomeruläre Filtrationsrate für Männer in ml/min

Kreatinin	40 Jahre	50 Jahre	60 Jahre	70 Jahre	80 Jahre	90 Jahre
1	83	79	76	74	72	70
1,2	67	64	62	60	58	57
1,4	56	54	52	50	49	48
1,6	48	46	44	43	42	41
1,8	42	40	39	37	36	36
2	37	36	34	33	32	32
2,2	33	32	31	30	29	28
2,4	30	29	28	27	26	26
2,6	27	26	25	25	24	23
2,8	25	24	23	23	22	21
3	23	22	21	21	20	20
3,2	22	21	20	19	19	18
3,4	20	19	19	18	18	17
3,6	19	18	17	17	16	16
3,8	18	17	16	16	14	15
4	17	16	15	15	15	14
4,2	16	15	15	14	14	13
4,4	15	14	14	13	13	13
4,6	14	14	13	13	12	12
4,8	14	13	12	12	12	11
5	13	12	12	12	11	11
Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	Stadium 1 GRF >90 ml	Stadium 2 60 – 89 ml	Stadium 3 30 – 59 ml	Stadium 4 15 – 29 ml	Stadium 5 GRF <15 ml	

🧐 Mögliche Fehleinschätzungen durch die MDRD-Formel

Da das Körpergewicht und die damit verbundene Muskelmasse in die Berechnung nicht einbezogen werden, kann die MDRD-Formel die GFR bei Untergewichtigen unterschätzen.
z.B.: für eine 90-jährige Frau mit 1,4mg% Serumkreatinin errechnet sich nach MDRD eine GFR von 35ml/min Stadium 3

Berücksichtigt man das Untergewicht von 40 Kg ergibt sich nach der Cockcroft-Gault Formel $(((140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}) : 72 \times \text{Serumkreatinin}) \times (0,85 \text{ wenn weiblich}) = 17 \text{ ml/min Stadium 4-5}$

Bei Frauen überschätzt die MDRD-Formel die GFR ab einem Körpergewicht <50 Kg, bei Männern <55Kg, in diesem Falle sollte die GFR online nach der Cockcroft-Gault Formel errechnet werden: www.dialyse-hamburg.de/kreacal.htm

Antikoagulantientherapie

Venöse Thromboembolie und Antikoagulantien

Niedermolekulare Heparine (NMH)

Dosis zur VTE-Primärprophylaxe

(Primärprophylaxe: bisher keine VTE)

Standard: zB. Enoxaparin (Lovenox®) 1x40mg, oder anderes NMH in vergleichbarer Dosis.

Niedrigere Dosis:

- Niereninsuffizienz, dh. GFR < ~50 ml/min/1.73m² (hohes Risiko der Kumulation)
- Körpergewicht < 40(-50)kg

Höhere Dosis:

- Keine gesicherten Indikationen
- Erhöhung um höchstens +50%
- Erwäge bei:
 - Körpergewicht >100kg und sehr hohem VTE-Risiko
 - nach ausgedehnter OP zur Gewichtsabnahme

Monitoring (mittels anti-Xa): nicht empfohlen, weil unklar: Nutzen, Zielwerte und Konsequenzen

Alternativen

zB. bei HIT oder HIT-Verdacht:

- Orgaran®: enthält Danaparoid; zugelassen aber problematisch: Verfügbarkeit Verträglichkeit, Kreuzreaktionen
- Arixtra®: enthält Fondaparinux; nicht speziell für HIT zugelassen, aber wenig Probleme: gut verfügbar und verträglich, Kreuzreaktionen extrem selten.
- Vit.K-Antagonisten, zB. Sintrom®: nur wenn Thrombozyten wieder normal
- Aspirin niedrigdosiert (~100mg/Tag): ungebräuchlich, aber wirksam: halbiert VTE-Risiko.

Bei lokaler Unverträglichkeit

zB. Schmerzen, juckende Plaques:

- Auf ein andres NMH-Präparat wechseln, wenn das nicht nutzt auf Fondaparinux
- Plaques sind typisch für Typ-4-Allergie; Re-Exposition ist mit dem Risiko einer schwereren Allergieform verbunden. Daher: erwäge Hauttests mit verschiedenen NMH und Fondaparinux, um evtl. verträgliche Alternativen für die Zukunft zu identifizieren.

Fortführung der VTE-Prophylaxe nach Krankenhaus-Entlassung

Kleiner Nutzen, kleine Risiken

Auch Hausärzte beobachten zunehmend liberalere Empfehlung einer länger dauernden medikamentösen VTE-Vorbeugung, dh. Fortführung über mehrere Wochen auch nach Krankenhausentlassung. Der Nutzen ist beschränkt: reduziert werden VTE, überwiegend asymptomatische VTE; eine statistisch signifikante Reduktion von schweren Thrombosen, Lungenembolien oder gar Todesfällen ist bisher nicht nachweisbar, in keiner der verschiedenen Patientengruppen.

Blutungen nehmen generell etwas zu, zB. Wundblutungen, schwerwiegende Blutungen nicht

in statistisch signifikantem Maße.

Fazit: Das Verhältnis von Nutzen zu Risiken ist bei vielen Patienten ungewiss, die Einschätzung im Einzelfall daher variabel, zB. zwischen Ärzten oder Abteilungsstandards. Bei Diskrepanzen in der Einschätzung kann Diskussion/Hinterfragen weiter helfen.

Wem ?

Das günstigste Verhältnis von Vorteilen:Nachteilen einer verlängerten Prophylaxe kann ganz allgemein erwartet werden bei

- Ausgedehnter OP, v.a. bei Patienten mit hohem VTE-Risiko
- Hüftgelenkseratz

Bei diesen beiden ist verlängerte Prophylaxe vielerorts Standard; dh. Verzicht darauf sollte begründet werden.

Nach anderen Operationen, oder schweren nicht-chirurgischen Akuterkrankungen, ist der Nutzen verlängerter Prophylaxe kleiner als mit den beiden angeführten - eine evtl. Empfehlung sollte begründet werden.

Krankenhausentlassung mit hohem VTE-Risiko:

	ACCP 08	Kommentar
- Hüftgelenkseratz	28-35 Tage, empfohlen	üblich/Standard: 35 Tage
- Kniegelenkseratz	bis 35 Tage, erwäge	vielerorts üblich 14 Tage
- Große OP bei Risikopatienten	28 Tage, erwäge	variable Interpretation
- Schwere Erkrankung, keine OP vertretbar	keine Stellungnahme	bis zu 28-35 Tagen
- Malignom: ZVK u/o Therapie	nicht routinemäßig	breiter Konsens

Patienten mit hohem VTE-Risiko

- Frühere VTE
- Tumorleiden, v.a. ausgedehnt
- Hochentzündliche Erkrankung
- Höhergradige, langdauernde Lähmung oder Immobilisierung

Patienten mit hohem Blutungsrisiko

- Frühere schwere Blutung(en), v.a.: im ZNS oder wenn rezent
- Thrombozyten < 50 G/L

Welches Medikament ?

Erste Wahl: niedermolekulares Heparin subkutan (NMH).

Alternativen: siehe ☐ Niedermolekulare Heparine

Thromboseprophylaxe mit NMH auf Flugreisen

NMH

Asymptomatische tiefe Beinvenenthrombosen werden sonographisch bei ca. 10% der Patienten unmittelbar nach Langstreckenflügen gefunden, NMH verringerten die Zahl signifikant, und dienen als Argument für den Einsatz von NMH. Diese Vorgangsweise ist ein typisches Beispiel für die irreführende Argumentation mit Surrogatparametern: Wichtig für den Betroffenen ist nicht der sonographische Nachweis einer klinisch stummen Thrombose, die spontan wieder abheilt, sondern das Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Embolien.

Unter 135.000.000 Passagieren die in einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren am Pariser Flughafen „Charles de Gaulle“ landeten wurden 56 Lungenembolien erfasst, eine Embolie

verlief tödlich. Es zeigte sich eine Abhängigkeit von der Flugdauer. Die Erfassung von Erkrankungen endete 1 Stunde nach der Landung, spätere Ereignissen konnten nicht erfasst werden. Alle 56 Patienten waren bereits während des Fluges symptomatisch geworden.

Flugdauer		<3h	3-6h	6-9h	9-12h	>12h
Inzidenz / Reisender	Million	0.00	0.1	0.4	2.6	4.7

Lapostolle,F.: Severe pulmonary embolism associated with Air Travel, N Engl J Med 2001 345: 779-783

Kompressionsstrümpfe

Eine prospektive RCT mit 231 Probanden, von denen bei 7% eine heterozygoter Faktor V Leiden bestand, wurde die Thromboserate mit / ohne Stützstrümpfen auf einem Überlandflug >6 Stunden verglichen. Die Untersuchten waren >50 Jahre. 0% der Passagiere in Strümpfen, 10% ohne Strümpfe zeigten eine asymptomatische Thrombose nach dem Flug. Von den 12 Passagieren mit Thrombose waren 2 Faktor V Leiden positiv.(Scurr, J.H.: Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a RCT. The Lancet 2001;357:1485-9)

😊 **Mit Kompressionsstrümpfen oder Bandagen können Reisetrombosen effektiv und gefahrlos verhütet werden.**
Bei den allermeisten Langstrecken-Reisenden ist es unwahrscheinlich, dass der kleine Nutzen von NMH die Risiken (Allergie, HIT) aufwiegt. Bei gesunden Passagieren soll auf NMH verzichtet werden.
Bei Patienten mit thrombembolischen Ereignissen in der Anamnese, bekannter Thrombophilie, Gips der unteren Extremität oder mit fortgeschrittener Krebs-, Herz- oder Lungenerkrankung sollte bei Langstreckenflügen über (6) - 8 Stunden eine Prophylaxe mit NMH erwogen werden.

Hinweis: die Anwendungsbestimmungen aller NMH fordern, wegen des Risikos einer Heparin-induzierter Thrombozytopenie, die regelmäßige Kontrolle der Thrombozyten vor, während und nach der Anwendung. Auf Flugreisen ist damit eine korrekte Anwendung grundsätzlich nicht möglich.

Diagnose von Beinvenenthrombose und Lungenembolie

🧐 Klinischer Risikoscore für Beinvenenthrombose (DVT)

Malignom in letzten 6 Monaten	1 Punkt
Parese oder rezente Immobilisierung UE	1 Punkt
Bettruhe >3d / größere OP in letzten 4Wo	1 Punkt
Lokal. Druckschmerz entlang tiefe Venen	1 Punkt
Schwellung des gesamten Beines	1 Punkt
Unterschenkel-Umfangsdifferenz >3cm (10cm unter tub.tibiae)	1 Punkt
Eindrückbares Ödem (stärker an der symptomatischen UE)	1 Punkt
Erweiterung kollaterale oberflächliche Venen (nicht-varikös)	1 Punkt
Alternative Diagnose wahrscheinlicher als DVT	- 2 Punkte
Score (Bei beidseitigen Symptomen ist die schlechtere UE maßgeblich)	

🧐 Wahrscheinlichkeit für DVT und VTE

Score	Risiko	DVT haben	Lungenembolie (VTE) haben
0	Niedrig	1,7-5,9 %	2,7 – 6,8 %
1 – 2	Mittel	12 – 23 %	15 – 23 %
>2	Hoch	63 – 84 %	40 – 54 %

Klinischer Risiko-Score für Lungenembolie

🧐 Bei Hinweisen auf schwere Lungenembolie (Kollaps, Atemnot): keine Zeit mit d-Dimer verlieren , sondern umgehend Thorax-CT (erfasst auch wichtige Differential-Diagnosen). Nur wenn die Nachtest-Wahrscheinlichkeit für eine Pulmonalembolie kleiner als 1% ist, kann auf weitere Diagnostik verzichtet werden. Ein negativer d-Dimer Test reduziert die Vortestwahrscheinlichkeit auf 1/10. D.h. ab einem mittleren PE-Risiko-Score (2-6 Punkte) ist der d-Dimer deshalb nicht mehr zweckmäßig, da auch bei negativem Test-Resultat die Nach-Test-Wahrscheinlichkeit noch ca. 2% beträgt.
● Heutige CT sind sehr zuverlässig auch für kleine periphere PE. Ein negatives CT schließt eine behandlungsbedürftige PE mit hoher Sicherheit aus. ● Szintigraphie, auch Perfusion UND Ventilation, ist deutlich weniger verlässlich als ein CT, vor allem zu unspezifisch: bei Lungenerkrankung ist fast jede Szintigraphie auffällig.

🧐 Klinischer Risikoscore für Lungenembolie

Klinischer Verdacht auf DVT	3 Punkte
Alternative Diagnose weniger wahrscheinlich	3 Punkte
Herzfrequenz > 100	3 Punkte
Immobilisierung oder OP in letzten 4 Wo	1,5 Punkte
Frühere DVT oder PE	1,5 Punkte
Hämoptyse	2 Punkte
Malignom/-therapie in letzten 6 Monaten	1 Punkte
Score:	

🧐 Wahrscheinlichkeit für VTE

Score	Risiko	Lungenembolie (VTE) haben
<2 Punkte	niedrig	2,0 – 3,6 %
2-6 Punkte	mittel	18,8 – 20,5 %
>6 Punkte	hoch	50,0 – 66,7 %

Thrombembolierisiko und relative Risikoreduktion (RRR) durch AK-Therapie

Grunderkrankung	Risiko	RRR
akute venöse Thrombembolie (TE)		
Monat 1	40%	80%
Monat 2 und 3	10%	80%
Monat 4	5%	80%
rezidivierende venöse Thrombembolie, jährliches Risiko	15%	80%
Vorhofflimmern ohne Embolie, jährliches Risiko	4%	66%
Vorhofflimmern mit vorheriger Embolie, jährliches Risiko	12%	66%
mechanische Herzklappen, jährliches Risiko	8%	75%

Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern

Ziel: Schlaganfall-Risiko senken



Für Schlaganfall-Risiko gilt:

- Vorhofflattern = Vorhofflimmern
- Paroxysmal = permanent

Dies wird derzeit allgemein akzeptiert, ist aber etwas unsicher.

Alternativen:

1) Coumarine = Vitamin K Antagonisten: Sintrom® oder Marcoumar®

2) Aspirin 100mg; bei Unverträglichkeit: Plavix® 75mg

Coumarine senken das Schlaganfall-Risiko etwas stärker (Risiko x 0,2-0,3), verglichen mit Aspirin (x 0,5-0,7), aber Coumarine erhöhen das Blutungsrisiko mehr (+1-10%/Jahr) als Aspirin (+ <1%/Jahr)

Verzicht auf medikamentöse Vorbeugung kommt in den Leitlinien nicht vor, kann aber sinnvoll sein, zB.

- wenn die Risikosenkung kein Ziel mehr ist, zB. palliativ-terminale Situation, oder
- wenn das Blutungsrisiko inakzeptabel hoch ist, zB. wiederholt schwere Blutungen

Aspirin oder Coumarin - Vorgehen

- 1) Nutzen abschätzen
- 2) Risiken und Belastungen abschätzen
- 3) Abwägen von Nutzen gegen Risiken/Belastungen
- 4) Sicherheit dieser Abwägung abschätzen
- 5) Besprechung - Einverständnis - Dokumentation

1) Nutzen abschätzen



Strukturiert mit CHADS2-Score = Summe der Punkte:

C	Herzinsuffizienz oder LVEF<35%	1
H	Hypertonie	1
A	Alter > 75	1
D	Diabetes	1
S2	Schlaganfall, TIA oder art.Embolie	2

Score Bewertung:

- > 1 Nutzen von Coumarin sehr wahrscheinlich höher vs. Aspirin
- 0 Nutzen von Aspirin sehr wahrscheinlich höher vs Coumarin
- 1 Vorteil von Coumarin vs Aspirin ist ungewiß

Unschärfen: Hypertension = normotensiv mit Behandlung?

Diabetes – alle gleich, unabhängig von Therapie, Einstellung, Schweregrad?

2) Risiken und Belastungen abschätzen

🤖 Gegen Coumarine spricht besonders hohes **Blutungsrisiko**, zB.

- bereits eine schwere Blutung
- Compliance niedrig und nicht verbesserbar
- starke Schwankungen bei INR-Kontrollen
- schwere Leber-Syntheseeinschränkung
- Thrombopenie unter 50-70 G/L
 - Sturzneigung, Ulcus

Belastungen: Regelmäßige Blutkontrollen und gleichmäßige Ernährung: akzeptabel, praktikabel ?

3) Abwägen

Starke Gründe für oder wider Coumarin ?

Diese Abwägung bleibt individuell und subjektiv - schöne ärztliche Aufgabe.

4) Sicherheit

Wie sicher ist die Abwägung Coumarin:Aspirin ?

Coumarin sehr sicher besser, zB. wenn

- CHADS2 >>1 und keine Risikofaktoren für Blutung
- Mitralstenose

Bei bemerkenswert vielen Patienten bleibt die Abwägung unsicher, zB. sind auch die CHADS2-Kriterien unscharf.

Bei großer Unsicherheit: Zweitmeinung einholen.

5) Besprechung - Einverständnis - Dokumentation

Besprechung Werte und Präferenzen - Coumarin-Aufklärungsblatt

Einverständnis abschätzen, einholen

Dokumentation Nutzen:Risiken, Besprechung

Behandlung mit Coumarinen

Aufklärung - Info-Blatt:

- Ernährung: alles ist erlaubt, ABER gleichmäßig und regelmäßig. Jede Woche ungefähr das Gleiche (Art, Menge)
- Wann früher zu Arzt bzw. Kontrolle:
 - Bei Blutungen: sofort
 - Bei Akuterkrankung, v.a. Durchfall, Änderung von Ernährung oder Medikamenten nach 3- 5 Tagen
- Schwangerschaft verhüten
- Keine i.m. Injektionen
- Hinweisen auf Möglichkeit die INR-Selbstkontrolle zu erlernen

Paß ausfüllen/kontrollieren:

- Name, Identifikation
- Sintrom® oder Marcoumar®
- Diagnose (Indikation)
- Ziel-INR
- voraussichtliche Dauer

Überlappen mit Heparin

- immer bei venöser Thrombose oder Embolie: bis INR 1x oder 2x über 2
- nicht erforderlich bei einfachem Vorhofflimmern
- Bevorzugt: ein niedermolekulares Heparin s.c.
- Therapeutische Dosis (Halbieren bei Niereninsuffizienz)

Start-Dosis von Coumarin

	Tag	1	2	3	
- Jung, normale Lebersynthese		1-1,5	1	1	Tabl.
– Älter, fragil oder Lebersynthese ↓		3/4	1/2	1/2	Tabl.

Ziel-INR

Standard	2-3
Kunststoffklappen	2-3,5

INR-Kontrolle anfangs:

- Erste Kontrolle nach 2-3 Dosen
- INR <1,5: Tagesdosis um 1/4 bis 1/2 Tabl. steigern, Ko in 2-3 Tagen
- INR >1,5 aber <2,0: Tagesdosis um 1/4 Tablette steigern, Ko in 2-3 Tagen
- INR 2-3: Dosis gleich weiter, Kontrolle in 2-3 Tagen
- INR 3-4: 1/4 Tabl weniger pro Tag, Ko. nächster Tag
- INR 4-5: Dosis um 1/2 Tabl reduzieren, Ko. nächster Tag
- INR >5: einmal Pause, Kontrolle am nächsten Tag
- Abstände verlängern nach Stabilität (zuerst 2x/Woche, dann 1x/Woche ...)

INR-Kontrolle Langzeit:

- Kontrolle alle 4, maximal 6 Wochen
- INR > 5, Pause 1 Tag, Kontrolle in 1-2 Tagen
- INR 2-3: weiter wie bisher
- INR wenig außerhalb ($\pm 0,3$): gleich weiter, oder Wochen-Dosis um 10-20% ändern; Kontrolle in 1-2 Wochen
 - INR mehr als 0,5 außerhalb Ziel: Wochen-Dosis um ~20% ändern; Kontrolle in 5-7 Tagen

Tipps:

Coumarinwirkung braucht 1-3 Tage (Synthesehemmer): die gestrige Dosis ist irrelevant für heutige INR

- Häufigste Ursachen für INR außerhalb Ziel nachfragen: Akuterkrankungen, Änderungen in Ernährung, Änderung von Medikamenten, simples Vergessen.
- Medikamentenänderungen: Auswirkungen sind individuell zu verschieden - können im Einzelfall nicht vorausberechnet werden; das einzig verlässliche: Sicherheitskontrolle der INR 3-5 Tage nach Medikamentenänderung.
- Gleichmäßigkeit ist in jeder Hinsicht nützlich für eine möglichst stabile Einstellung, z.B. besser $\frac{1}{8}$ täglich als abwechselnd 0 / $\frac{1}{4}$ (in der Apotheke gibt es Tablettenschneider)

Sintrom® oder Marcoumar® ?

- Unterschiede sind klein
- Marcoumar könnte etwas gleichmäßiger wirken
- Wirkdauer: Sintrom® 2-3 Tage, Marcoumar® 5-7 Tage

Unverträglichkeit, Resistenz

- Resistenz = mehr als 3-4 Tabletten pro Tag, aber INR unter Ziel
- Wechsel erwägen (Sintrom® ↔ Marcoumar®), initial selbe Tablettenzahl; funktioniert oft
 - Alternatives Medikament erwägen: Coumadin® (Warfarin), ASS, NMH

Vitamin K und Gerinnungshemmer

Immer wieder stellen Patienten, die mit gerinnungshemmenden Mitteln, z.B. Marcoumar® oder Sintrom® behandelt werden, die Frage, ob sie ihre Vitamin-K-Zufuhr mit dem Essen einschränken sollten. Es gibt keinen Beweis dafür, dass weniger Gemüse einen Vorteil bringt. Im Gegenteil: In einigen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass selbst durch den Verzehr größerer Mengen an Vitamin-K-reichen Lebensmitteln der INR-Wert nicht bzw. nur unwesentlich beeinflusst wurde. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) kommt aufgrund dieser Aspekte zu der Einschätzung, dass Patienten unter einer Therapie mit Gerinnungshemmern keine besondere Ernährungsweise einhalten müssen. Besonders Vitamin-K-reiche Gemüsesorten (z. B. Kohl, Brokkoli, Spinat) sollten lediglich nicht täglichen Mengen von mehr als 200-250 g auf den Teller kommen (was aber im Alltag auch kaum jemand tut!!!) Quelle: <http://www.die-herzklappe.de/index.php?id=88>

Perioperatives Management bei oraler Antikoagulation

Unter Heparin-Bridging wird die Häufigkeit von postoperativen Blutungen mit 10% angegeben, schwere Blutungen ereignen sich in 1%. Eine erst am Abend nach unkompliziertem Eingriff wieder begonnene AK-Gabe erhöht das Blutungsrisiko nicht. Die folgende Tabelle zeigt verschiedene Wege in Abhängigkeit von Thrombembolie- und Blutungsrisiko:

Thrombembolierisiko	Blutungsrisiko beim Eingriff	Maßnahmen
niedrig: Vorhofflimmern <65a ohne vorangegangenen Insult (Anmerkung Nutzen einer AK-Therapie zweifelhaft) venöse Thrombose vor >3Mo	niedrig: Zahnextraktion Katarakt-OP Gelenkspunktion Endoskopie mit Biopsie kleine Hauteingriffe	AK-Medikation nicht unterbrechen, in gleicher Dosis fortsetzen
	hoch: Endoskopie mit Polypektomie Punktion innerer Organe abdominelle, neurochirurgische, kardiale OP TEP Hüfte	4-6 Tage präoperativ AK-Pause, Ziel INR am OP-Tag <1,3 keine zus. AK-Therapie, am OP-Tag wieder mit oraler AK beginnen
Vorhofflimmern >65a bei Patienten ohne mechanische Herzklappenprothese	für diagnostische oder operative Eingriffe mit erhöhter Blutungsgefahr	bis zu sieben Tage Unterbrechung der Antikoagulation ohne Ersatz durch Heparin *
mittel: Vorhofflimmern <65a mit Hypertonie, DM, KHK, Malignom, Thrombophilie oder vorangegangenen Insult Vorhofflimmern >65a mechanische Aortenklappe	niedrig	AK-Medikation nicht unterbrechen, in gleicher Dosis fortsetzen
	hoch	4-6 Tage präoperativ AK-Pause, Ziel INR am OP-Tag <1,3 2 Tage vor OP und postoperativ bis Erreichen ther. INR NMH
hoch: VH-FI+ embolischem Insult VH-FI + Herzinsuffizienz VH-FI + Mitralstenose mechanische Aortenklappe mit VH-FI, Herzinsuffizienz oder Zn. Embolie mechanische Mitralklappe Thrombembolie vor < 3Mo	niedrig	AK in gleicher Dosis fortsetzen
	hoch	4-6 Tage präoperativ AK-Pause, sobald INR < ther. Bereich 2x täglich 1mg/Kg KG NMH, letzte Dosis 12h vor OP, nächste Dosis 12h nach OP bis orale AK INR im ther. Bereich Quelle: at 2004 35:94-6

*Gemeinsame Empfehlungen der American Heart Association (AHA), des American College of Cardiology (ACC) und der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2006:

Plättchenaggregationshemmer

Wirkung, UAW

ASS 100mg zur Verhütung eines Ereignisses in 5 Jahren NNT = ca. 120

Im Vergleich Statine haben bei ähnlichem Risikoprofil einen NNT = 16-25

Number needed to harm: Schätzungen zu Folge erleiden 3% der Anwender (NNH=33) im Laufe der Anwendung eine gastrointestinale Blutung, 1,5% müssen deshalb hospitalisiert werden (NNH = 70). Im Vergleich: Statine verursachen tödliche Rhabdomyolysen NNH = 23.000/Jahr.

Dass das Risiko für intrazerebrale Blutungen unter ASS ansteigt, ist aus RCT-Therapiestudien bekannt, eine Australische Fallkontrollstudie verglich die ASS-Einnahme bei 331 Patienten mit frischer Blutung mit einer Kontrollgruppe ohne Blutung, zwar fand sich eine Verdoppelung der Hämorrhagien bei einer dauernden Einnahme von >1225mg/Woche ($p=0.047$) aber kein Unterschied unter 1225mg/Wo ($p=0.724$). Somit scheint dieses Risiko vertretbar. (Thrift AG et al. Risk of primary intracerebral hemorrhage associated with aspirin and NSAR Br Med J 199;318:759-764)

Indikation

Die Anwendung von 100mg ASS in der Sekundärprävention steht außer Zweifel, strittig ist ab welcher Risikostufe in der Primärprävention Plättchenaggregationshemmer eingesetzt werden sollten. Jedenfalls sollte der 1. Schritt das Statin sein, und gegebenenfalls zusätzlich ASS.

In der Sekundärprävention gilt die Indikation als gesichert.

ASS und Clopidogrel im direkten Vergleich

In der großen CAPRIE-Studie zur Sekundärprävention ischämischer Ereignisse traten jährlich insgesamt unter ASS 5,82% unter Clopidogrel 5,32% Rezidive auf. Die Zahl der Herzinfarkte und Schlaganfälle war in beiden Gruppen identisch, Clopidogrel zeigte nur bei der arteriellen Verschlusskrankheit Vorteile.

Bei der Stentimplantation zeigte sich Clopidogrel + ASS der alleinigen ASS Anwendung überlegen ist, in der PCI-CURE-Studie wurden gefunden, dass frühzeitiger Beginn 10 Tage vor dem Eingriff und Verlängerung der Therapiedauer auf 9 Monate die Myokardinfarktrate signifikant senken.

ASS + Dipyridamol

In einer placebokontrollierten Untersuchung über ein Jahr an 163 Patienten nach Karotis-Endarterektomie wird der Nutzen von täglich 325 mg Azetylsalizylsäure und 75 mg Dipyridamol (in ASASANTIN) mit Placebo verglichen. Die Einnahme der Kombination von Azetylsalizylsäure und Dipyridamol vermindert die Häufigkeit von Re-Stenosen nach Karotis-Endarterektomie nicht, sondern erhöht möglicherweise ihr Auftreten. Re-Stenosen über 20% traten bei 21 Patienten (32%) unter Verum gegenüber 15 (23%) unter Placebo auf. Auch bei deutlichen Restenosen über 50% schneidet das Verum schlechter ab als Placebo (13 [23%] der Patienten versus 8 [11%]). Der Nutzen von Azetylsalizylsäure zur Verminderung des Risikos eines nicht tödlichen Herzinfarktes, Hirninfarktes und von Gefäßerkrankungen bei Patienten mit symptomatischen koronaren, zerebralen oder peripheren arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen ist erwiesen. Der zusätzliche Nutzen von Dipyridamol ist zumindest umstritten (fragwürdige Methode der Studie und Empfehlung). **Azetylsalizylsäure empfiehlt sich für alle Patienten mit symptomatischer Karotisstenose. Es scheint ratsam auf Dipyridamol in der peri- und postoperativen Versorgung von Patienten mit Karotisstenosen zu verzichten.** (HARKER, L. A. et al.: Ann. Intern. Med. 116 [1992], 731)

Welcher Thrombozytenaggregationshemmer bei Risikopatienten für Ulcusblutungen?

Bei Patienten mit Z.n. ischämischem Ereignis und Ulcusblutung fanden sich unter Clopidogrel (n:161) 13 Rezidivblutungen innerhalb eines Jahres unter 80mg ASS + 2x20mg Esomeprazol(n:159) nur eine Rezidivblutung im Magen oder Doudenum, die Zahl der Darmblutungen war mit je 7 Fällen gleich, nicht-gastrointestinale Blutungen unter Clopidogrel 7x und kein Fall unter ASS+PPI. Ischämische Rezidivereignisse waren mit 11:9 in beiden Gruppen gleich häufig. Mehrere unabhängige Studien bestätigen diese Resultate. Diese Daten sprechen gegen die Umstellung von ASS auf Clopidogrel bei Ulcusblutung.

😊Fazit: ASS + PPI ist Clopidogrel bei Patienten mit Ulcus deutlich überlegen, Clopidogrel hat ein höheres Ulcus- und Blutungsrisiko als ASS + PPI

(Quelle: Chen Nejmós Internatl. Consensus (BARKUN-A:N. Annals Intern. Med 2010))

Clopidogrel Interaktion mit CYP 2C19

Clopidogrel selbst ist eine inaktive "Prodrug" der aktive Metabolit wird über CYP 2C19 erzeugt. Bei etwa 3-5% der Bevölkerung ist CYP 2C19 inaktiv, und damit Clopidogrel unwirksam. Zahlreiche häufig verwendete Präparaten werden über CYP 2C19 abgebaut z.B.: PPI könnten die Wirkung von Clopidogrel vermindern. Eine unabhängige Fallkontrollstudie prüft die gleichzeitige Einnahme von PPI und Clopidogrel. Es findet sich eine verringerte Wirksamkeit. OR 1.4, die Datenlage ist widersprüchlich.

Weitere Substanze mit potentieller Wirkabschwächung durch Abbau über/ oder Hemmung von CYP 2C19: Amytryptilin, Citalopram, Desogestrel, Diazepam, Lansoprazol, Moclobemid, Nikotin, Pantoprazol, Progesteron, Rabeprazol, Sertalin, Testosteron, Warfarin. Amiodaron, Cimetidin, Esomeprazol, Fluoxetin, Indometazin, Omeprazol, Paroxetin, Valprionsäure.

Prasugrel (Efient®)

Prasugrel führt schneller zu einer stärkeren Plättchenhemmung als Clopidogrel. Aber auch Blutungen aller Schweregrade nehmen in der Zulassungsstudie unter Prasugrel signifikant zu: schwerwiegende insgesamt von 1,7% auf 2,2% (NNH = 200), lebensbedrohliche von 0,8% auf 1,3% (NNH = 200) und tödliche von 0,1% auf 0,3% (NNH = 500). Nach einer explorativen Analyse scheinen schwerwiegende Blutungen unter Prasugrel in den ersten 30 Tagen numerisch, im Zeitraum danach signifikant zuzunehmen. Auch die Sterblichkeit an neu diagnostiziertem Krebs ist unter Prasugrel höher (0,4% vs. 0,3%). Eine Erklärung hierfür gibt es nicht.

Nach explorativen Analysen scheint jenseits von 30 Tagen der Zusatznutzen von Prasugrel nicht mehr signifikant zu sein, während das Risiko schwerer Blutungen in dieser Zeit signifikant zunimmt⁶⁰.

😊Zur Prävention von Herzinfarkt und Schlaganfall ist ASS 1. Wahl
Bei Ulcuspatienten ist ASS + PPI dem Clopidogrel deutlich überlegen
Bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) ist Clopidogrel ASS geringfügig überlegen
Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungsinfarkt) ist Clopidogrel + ASS für eine Behandlungsdauer von 9 Monaten indiziert
Die Kombination Clopidogrel + PPI sollte vermieden werden, Ausweichpräparat bei strenger Indikation: Ranitidin
Bei Patienten mit ASS-Idiosynkrasie (15% der Asthmatiker) kann bronchiale Obstruktion oder Reizhusten auf ASS auftreten, Alternative bei nachgewiesener Unverträglichkeit: Clopidogrel (Interaktionen beachten!)

60 a-t 2009; 40: 34-6

Präoperative Voruntersuchungen und Risikoevaluation

Die präoperative Evaluation beinhaltet das Sammeln und Bewerten von Informationen über den Patienten mit dem Ziel das perioperative Risiko zu senken. Grundsätzlich tragen der Operateur und der Anästhesist die Verantwortung über den operativen Eingriff. Es muss ein Kompromiss zwischen chirurgischer Dringlichkeit und dem optimalen Zeitpunkt, hinsichtlich Einstellung und diagnostischer Abklärung der Begleiterkrankungen gefunden werden. Die Aufgabe des Hausarztes besteht einerseits darin, den Patienten hinsichtlich seiner Grundkrankheiten zu optimieren und/oder konsiliarisch das perioperative Risiko vor elektiven Operationen zu evaluieren und diese Informationen interdisziplinär bereitzustellen.

Für die Harmonisierung des präoperativen Vorgehens gab Ende 2010 die österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) Leitlinien heraus, die diese interdisziplinäre Patientenevaluierung optimieren sollen:

Die standardisierte Erhebung der **Anamnese und die klinische Untersuchung** sind die einzigen notwendigen Basisbestandteile der präoperativen Diagnostik. Bei unauffälligem Ergebnis von Anamnese und klinischer Untersuchung und leichten Eingriffen sind keine weiterführenden präoperativen Tests notwendig (Empfehlungsgrad B; Evidenzgrad 1)

Die klinische Untersuchung und Anamnese soll beinhalten:

Gewicht, Größe, Errechnung des BMI	Medikamente
Blutdruck und Puls (Frequenz und Rhythmik)	kardiopulmonale Belastbarkeit
Auskultation von Lunge und Herz	Hinweise auf Gerinnungsstörung (zB häufiges Nasenbluten, Hämatome ohne Trauma)
Pupillen (Größe, Licht-Reaktion, getrennt und im Seitenvergleich)	mögliche Schwangerschaft
bei Verdacht auf neurologische Vorerkrankung: orientierende neurologische Untersuchung	Vorerkrankungen und derzeitige Beschwerden
allgemeine klinische Inspektion	Voroperationen bzw. Narkosen
	Allergien

Die kardiopulmonale Belastbarkeit stellt den wesentlichsten Faktor zur Abschätzung des perioperativen Risikos dar und hat einen höheren Stellenwert in der präoperativen Abklärung als z.B. ischämischen Veränderungen der Repolarisationsphase in Ruhe. Im Regelfall genügt eine exakte Patientenbefragung. Die Angaben zur Leistungsfähigkeit können anhand der MET bzw. NYHA Einteilung klassifiziert werden.

Anamnestische Belastbarkeit	MET	CCS/NYHA-Klassifikation
Keine Belastung möglich Ruhe-, Sprechdyspnoe	1	IV
Bewegen nur in der Ebene (100-150 m ohne Pause), geringfügige Tätigkeiten rasch Belastungsdyspnoe	2-3	III
Belastungseinschränkung, langsames Gehen, leichte Hausarbeiten, nur 1 Stockwerk ohne Unterbrechung	3-4	II
Gehen mit normaler Geschwindigkeit, kurze Laufstrecke, 2 Stockwerke ohne Pause und ohne limitierender Dyspnoe	4-5	I
sportliche Aktivitäten (Golf, Kegeln, Tanzen)	5-10	
Ausdauer-, Leistungssport	>10	

MET = Metabolic Equivalent Threshold. 1 MET = Verbrauch von 3,5ml O₂/kg Körpergewicht/min bei Männern; Verbrauch von 3,15ml O₂/kg Körpergewicht/min bei Frauen = Ruheumsatz. CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association

Mehrere Faktoren stellen die Grundlage der **körperlichen Belastbarkeit** dar: Hämoglobinkonzentration, Fähigkeit der Steigerung des Herzminutenvolumens und Sauerstoffaufnahme und Extraktion im Gewebe. Die Operation selbst und die postoperative Phase, können den Patienten mit eingeschränkter kardiopulmonaler Reserve an seine Leistungsfähigkeitsgrenze bringen. Faktoren dieser Stresssituation sind Schmerz intra- und postoperativ, das Ein- und Ausleiten der Narkose, die Entzündungsreaktion auf das chirurgische Gewebstrauma und Blutverlust. Ohne ausreichender Leistungsfähigkeit von min. MET>4 (NYHA≤2), sind große Operationen mit hoher perioperativer Morbidität verbunden (30-35%).

Aus pathologischer Anamnese und/oder klinischer Untersuchung, bei Undurchführbarkeit von Anamneseerhebung und/oder klinischer Untersuchung und bei bestimmten Eingriffstypen ergibt sich die Indikation für eine weiterführende diagnostische Abklärung. (Empfehlungsgrad D; Expertenmeinung)

Folgende weitere präoperative Tests können zur Risikoevaluierung indiziert sein:

(insbesondere vor großen operativen Eingriffen: Blutverlust >500ml, Operationsdauer >2h, offene Eingriffe an großen Körperhöhlen)

12-Kanal-Ruhe-EKG	bei pathologischem klinischen Untersuchungsbefund, reduzierter Belastbarkeit (NYHA II-IV / < 4 MET), positiver kardialer Anamnese
Thorax-Röntgen (TX-RÖ, p-a. und seitlich)	bei pathologischem klinischen Untersuchungsbefund, reduzierter Belastbarkeit (NYHA II-IV / < 4 MET) (Stauung?) und bei pathologischer Spirometrie
Belastungs-EKG, Spiroergometrie	bei hohem spezifischen Risiko der geplanten Operation und reduzierter Belastbarkeit (NYHA II-IV / < 4 MET) Bei nicht möglicher Fahrrad-Ergometrie: Armkurbelergometrie, pharmakologische Belastung, Stress-Echokardiografie oder Myokard-Szintigrafie erwägen 1-2.
Echokardiografie	bei anamnestisch oder klinischem Hinweis auf akute Herzinsuffizienz oder Herzklappenfehler bzw. pulmonaler Hypertonie; Ziel: Quantifizierung der Klappen(dys)funktion und des Druckgradienten. Die Aortenklappenstenose ist ein unabhängiger Risikofaktor für perioperative Komplikationen. Es besteht ein relatives Risiko (RR) von 5.2 bei Druckgradienten von 25-50 mmHg und ein RR von 6.8 für Gradienten > 50 mmHg. Bei anderen Klappenfehlern und prothetischem Mitralklappenersatz ist das Ausmaß der Herzinsuffizienz prädiktiv.
Kleine Spirometrie	bei pathologischer pulmonaler Anamnese und/oder klinischer Untersuchung, bei großen Oberbaucheingriffen und respiratorisch schwer belastenden Eingriffen und bei intrathorakalen Eingriffen
Blutgasanalyse	bei pathologischer Spirometrie
Schilddrüsenhormone (TSH, FT3, FT4)	bei (Verdacht auf) Schilddrüsendysfunktion, (bei manifeste Hyperthyreose besteht erhöhtes perioperatives Risiko! –elektive Eingriffe werden verschoben)

Laborparameter: Es wird empfohlen je nach Grundkrankheit nur bestimmte Werte anzufordern. Zwar haben routinemäßig angefertigte Laborwerte nur bedingt prädiktive Aussagekraft über das perioperative Risiko, jedoch gehört die Erstellung eines Routinelabors (Hb, LFP, NFP, Elyte, Gerinnung, BZ, Entzündungsparameter) bei Aufnahme im Krankenhaus oder vorab beim niedergelassenen Arzt, zum Krankenhaus-Alltag und erleichtert dadurch den perioperativen organisatorischen Ablauf.

Bei Kindern und Jugendlichen mit normaler Anamnese, klinischer Untersuchung und kleinen operativen Eingriffen erfordert es keine Blutabnahme.

Bei PatientInnen mit bekannter **angeborener/erworbener Gerinnungsstörung** und bei einem unklar pathologischen Blutgerinnungsbefund soll präoperativ eine interdisziplinäre Optimierung eingeleitet werden. Diese Optimierung kann je nach klinischer Situation über ein internistisches/hämostaseologisches oder pädiatrisches Konsil zur Einzelfaktoranalyse oder Thrombophilieabklärung führen und gegebenenfalls zu weiteren therapeutischen Maßnahmen.

Bei **KHK Patienten und/oder Hochrisiko Eingriffen** kann eine frühzeitig begonnene Therapie mit β -Blockern (Beginn min. 7d, besser 30d vor Op) mit Titration nach systolischen Blutdruck (nicht unter 100mmHg) und Puls (60-70/min) zur Verhinderung von Tachycardien, hinsichtlich perioperativer Morbidität von Vorteil sein. Ebenfalls kardioprotektiv wirken α_2 Agonisten (Clonidin) insbesondere bei Kontraindikationen gegen β Blocker und Hochrisikoeingriffen. Auch eine 30d vor Eingriff begonnenen Statin Therapie wirkt sich nach neuesten Leitlinien positiv aus.

Arterielle Hypertonie ist ab Blutdruckwerten von >180/>110 mmHg ein unabhängiger Risikofaktor und sollte wenn möglich vor Operationen behandelt werden, bzw. bei V.a. sekundäre Hypertonie abgeklärt werden (besonders bei V.a. Phäochromozytom).

Kardiale Rhythmusstörungen tragen kein unabhängiges Risiko - eine zugrunde liegende koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz sind die relevanten Risikofaktoren.

Ist eine **ASS Therapie** schon etabliert sollte diese bei Stent oder nach Myokardinfarkt beibehalten werden. Absetzen -> Anstieg von perioperativer Koronarsyndrome und hohe Mortalität bei Stentverschlüssen! Ob das Absetzen für den Eingriff erforderlich ist, sollte mit dem Chirurgen und Anästhesisten besprochen werden.

Duale Therapie mit Clopidogrel und Ass nach Bare-metal Stents: 1-3 Monate, drug eluting stents: min. 12 Monate. Vor diesem Zeitraum kein Absetzen der Medikation -> Verschieben nicht dringlicher, elektiver Operationen.

Impfung: OP 3 Tage (Totimpfstoff) bis 2 Wochen (Lebendimpfstoff) verschieben

Kinderkrankheiten: OP verschieben, auch wenn das Kind Kontakt mit akut Erkrankten Kontakt hatte, Abwarten der Inkubationszeit.

Infektion der Atemwege: Erhöhtes Risiko für respiratorische Zwischenfälle (erhöhte Sekretion in den Luftwegen, verstärkte Atemwegsreflexe, dh. erhöhte Rate an Broncho, Laryngospasmen und Hypoxie) während des Infektes und bis zu 6 Wochen danach (besonders bei Kindern). Es sollte ein Mindestabstand von 2 Wochen bei unkomplizierten grippalen Infekten und einen längeren Aufschub von nicht dringlichen Operationen bei abgelaufenen schwereren Infekt!

COPD und Narkose:

Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung haben auch bei nicht thorakalen Eingriffen ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko von pulmonalen Komplikation betroffen zu sein. Bei akuten Exazerbation sollten elektive Eingriffe verschoben werden. Respiratorische Probleme spielen intraoperativ eine untergeordnete Rolle, während sie postoperativ zu den häufigsten Komplikationen gehören.

Routinediagnostik	Thoraxröntgen, EKG, Spirometrie
Echocardiografie/ pro-BNP Messung	Bei V.a. pulmonaler Hypertonie und rechtsventrikulärer Belastung, vor allem bei Patienten ab Stadium III und Patienten ab BMI > 30
Arterielle Blutgasanalyse	Zur Erkennung einer Gasaustauschstörung und einer fixierten Hyperkapnie
Ergometrie, Spiroergometrie	Zur Quantifizierung der kardiopulmonalen Reserve

Präoperative Optimierung:

- Bei Patienten mit Nikotinabusus, Rauchstopp für 8 Wochen präoperativ – wesentliche Reduzierung von cardialen und respiratorischen Komplikationen und weniger Wundheilungsstörungen
- Ab Stadium II inhalative bronchodilatatorische Dauertherapie, vorzugsweise mit langwirksamen Substanzen
- Präoperative pulmonale Rehabilitation durch Ausdauertraining und atemphysiotherapeutische Betreuung (Atemtechnik, Stärkung der Atemhilfsmuskulatur, Sekretmobilisation)
- Selektive Beta Blocker Therapie bei Copd und KHK (Beginn min. 7d besser 30d vor Op) senken perioperative Morbidität und Mortalität

Schwindel

🧐Übersichtstabelle

Jüngerer Patient mit Schwindel, Gangunsicherheit	Kollapsgefühl, Angst, Kribbeln in Händen, Gesicht, Herzrasen, Zittern, Schwitzen, Atemnot, Druck im Thorax, Übelkeit, Harn und Stuhldrang, trockener Mund, Schluckbeschwerden	Phobischer Schwindel, Panikattacke
Meist 40-50	Die ersten 3 Tage starke Symptome dann allmähliche Besserung, Verschlechterung bei raschen Kopfdrehungen, häufig Infekt in der Vorgeschichte	Neuropathia vestibularis
Meist 50+, Schwindel, kann frei gehen	Beim Aufsetzen, oder auf eine Seite Legen, Umdrehen im Bett. Am stärksten beim Aufstehen, wird im Laufe des Tages schwächer	Benigner anfallsartiger Lagerungsschwindel
Älterer Patient mit Gangunsicherheit und Gedächtnisstörung,	Harninkontinenz, spontane Übelkeit und Erbrechen	Chronisches subdurales Hämatom? Normaldruckhydrozephalus? (NPH)
älterer Patient mit Gangunsicherheit und Beinschwäche, Lumbalgie,	Deutliche Unsicherheit bei Rhomberg und Unterbergerversuch, Bild wie Claudicatio intermittens aber kürzere Wegstrecke nicht bergauf sondern bergab!	Vertebrostenose, sog. Claudikatio spinalis >>MRT lumbosacraler Übergang
Heftiger Schwindelanfall Druckgefühl auf einem Ohr Hörminderung	Kann sich meist nicht auf den Beinen halten, Anfallsdauer max. 2 Stunden	M. Menière
	Häufig rezidivierend,	Heftig, pochend, einseitig, Verstärkung durch Bewegung Dauer 4-72 h + Schwindel, Erbrechen, Photophobie, >> Migräne?
	Akut, erstmalig	RF, Blutung?
Schwindel und Kopfschmerz, Patient mittleren oder höheren Alters	Langsam zunehmende Symptomatik, andere neurologische Ausfälle?	Hirntumor? (meistens Metastasen)
	Einseitig + Tinnitus Dauer max. 2 Stunden	M. Menière?
	Einseitiger Hörsturz bessert sich nicht	Schwannom des N. Vestibularis?
	Hörminderung beidseits akuter Beginn, kann nicht stehen	Hirnstamm-Insult/Blutung?

🧐 Sie sollen in der Lage sein an Hand dieser Tabelle eine Schwindel-Anamnese zu erheben.

Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV)

Häufigkeit: ca. 9% der Bevölkerung

Altersverteilung: vorwiegend ältere >70a ca. 30% zumindest 1x

Geschlechtsverteilung Männer / Frauen: 1/2

Symptomatik: kurz dauernder Drehschwindel mit Übelkeit, Auslöser Lageänderung des Kopfes

Ätiologie: Kanalolithiasis oder Kupulolithiasis (klinische Hypothese) je nach Lage verschiedene Varianten, die Entstehungsursache ist unbekannt, es gibt eine auffällige Koinzidenz mit Osteoporose

Befunde: Nystagmus ca. 2-3 Sek. nach Lagewechsel für 20-40 Sek. Crescendo-decrescendo-Charakter

Therapie: Befreiungsmanöver je nach Lagetyp

Kanalolithiasis: Teilchen sinken kurz nach der Lagerung langsam auf den Boden des betroffenen Bogenganges, dadurch erklärt sich der Crescendo-decrescendo-Charakter. Die Erschöpfbarkeit wird durch Auflösung der Konkreme in kleinere Teile erklärt, deshalb auch stärkste Beschwerden am Morgen beim Aufstehen.

Kanalolithiasis des posterioren Bogenganges: (häufigste Variante)

Starker Drehschwindel, Übelkeit in der Früh beim Aufsetzen oder beim Hinaufschauen, zu Beginn manchmal mehrere Stunden Dauer, später nur mehr durch Lageänderung ausgelöst, im Laufe des Tages meist Abnahme der Schwere. Der Schwindel wird als Kopf nach hinten drehen und zur Seite neigen beschrieben. Bei Erkrankung des rechten Labyrinths tritt der Schwindel beim Hinlegen auf die Rechte Seite auf.

Untersuchung: (Manöver nach Brandt)

Rechte Seite: Kopf 45° nach links rotieren und dann seitwärts auf die rechte Schulter legen, es entsteht ein horizontaler Nystagmus.

Linke Seite 45° nach rechts rotieren und nach links neigen.

Therapie: Befreiungsmanöver nach Epley (s. online-skript) Achtung: kann massives Erbrechen provozieren, Erfolgsquote ca. 50%

Kanalolithiasis horizontaler Bogengang: (häufig 10-20% des BPPV)

Typisch am Morgen durch das Umdrehen im Bett ausgelöst

Untersuchung: Aus Rückenlage den Kopf mit 30° nach oben gestreckt zur Seite drehen, es entsteht ein horizontaler Nystagmus mit der schnellen Komponente nach unten, der beim Liegen auf der betroffenen Seite stärker ausgeprägt ist.

Therapie: Bei dieser Form ist das Befreiungsmanöver nicht so erfolgreich, es wird das „Grillhühnchenmanöver“ empfohlen: aus Rückenlage soll sich der Patient mehrmals um die eigene Achse in Richtung zur gesunden Seite herumdrehen wie das Grillhendl am Spieß. Alternativ soll der Patient auf der gesunden Seite schlafen und mehrmals im Laufe der Nacht in Rückenlage für eine Minute den Kopf schütteln

Kupulolithiasis horizontaler Bogengang: (häufig)

nach einem Befreiungsmanöver des posterioren Bogenganges, aber auch spontan kann es zur Kupulolithiasis kommen. Die Patienten klagen über leichten, lageabhängigen Drehschwindel.

Untersuchung: wie Kanalolithiasis des horizontalen Bogenganges, im Gegensatz zu dieser zeigt sich in Seitenlage ein horizontaler Nystagmus mit der schnellen Komponente zum oberen Ohr gerichtet.

Therapie: wie horizontale Kanalolithiasis „Grillhendl“

Kanalolithiasis superiorer Bogengang: (selten), potentiell gefährliche Differentialdiagnosen!
Bei Kopfdrehung zur gesunden Seite und Kopfhängelage entsteht ein vertikaler „downbeat“ Nystagmus mit einer rotatorischen Komponente (Drehung der Augen um die Augenachse) Ein rein vertikaler Nystagmus ohne rotatorische Komponente kann aber ein Zeichen einer zentralen Ursache wie Einblutung in die hintere Schädelgrube, Kleinhirn-Tumor oder Einklemmung sein. Wegen der schwierigen Unterscheidbarkeit und des potentiell schwerwiegenden Verlaufes der Differentialdiagnosen sollte dieser Patient an eine spezialisierte Klinik. Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass Patienten, die nicht mehr frei gehen und stehen können eher eine zentrale Störung haben.

Neuropathia vestibularis (NV)

Häufigkeit: 3-5% aller Schwindelerkrankungen

Altersverteilung: am häufigsten zwischen 40 und 50a

Geschlechtsverteilung Männer / Frauen: 1/1, Frauen sind meist jünger

Symptomatik: häufig wird ein viraler Infekt in der Zeit vor dem Schwindelanfall angegeben, NV tritt saisonal gehäuft auf

Ätiologie: unklar, Herpes Typ 1+2 und Herpes zoster Viren werden diskutiert

Befunde: NV ist eine Ausschlussdiagnose: einseitiger Vestibularisausfall ohne Hörminderung und ohne zentrale Zeichen. Es besteht im Allgemeinen ein Spontannystagmus mit der schnellen Komponente auf die gesunde Seite. Durch Augenbewegungen ändert er seine Richtung nicht, beim Blick in Richtung der schnellen Phase (gesund Seite) nimmt die Intensität zu. Zum Ausschluss einer Erkrankung im Mittelohr/Felsenbein sollte das Trommelfell inspiziert werden. Mittels Kopfpulstest lässt sich in Richtung der langsamen Komponente eine periphere Hypofunktion demonstrieren. Im Laufe einiger Tage, wenn die zentrale Kompensation einsetzt, nehmen Nystagmus und Schwindel langsam ab. Kalorisch zeigt sich eine Unerregbarkeit auf der Seite der langsamen Nystagmuskomponente. Wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium ist, dass die Patienten im Gegensatz zum Kleinhirnsult allein ohne Unterstützung stehen können.

MRT: nach KM-Gabe leuchtet nur in Einzelfällen das vestibuläre Ganglion auf, daher ist das MRT nicht für die Diagnosestellung der NV geeignet.

Therapie:

die Prognose ist günstig, die Symptome bessern sich spontan. Anfangs symptomatische Therapie,

vielfach wird Aciclovir in der Initialphase diskutiert.

Eine große kontrollierte Studie (Strupp, Brandt) unterstützt die Steroidgabe in der Akutphase.

Der vestibuläre Tonusunterschied wird umso schneller durch zentrale Prozesse ausgeglichen, je öfter das Gehirn mit nicht übereinstimmenden vestibulären Informationen konfrontiert wird. Darauf basiert die Überlegung zentrale Sedativa und Antiemetika so kurz wie möglich zu geben, und den Patienten möglichst früh zu mobilisieren. Nach 3-4 Wochen sind die meisten Patienten beschwerdefrei. In 40-60% kehrt die Erregbarkeit zurück, in dieser Zeit spüren die Patienten 1-2 Wochen wieder leichten Schwindel.

Sonderform: Inferior-Neuronitis: Fallweise kommt es nicht zum Ausfall des gesamten Labyrinths, die Inferior-NV geht mit 4-8 Stunden anhaltend starkem Drehschwindel ohne Nystagmus einher, die kalorische Erregbarkeit ist normal, weil die Funktion des horizontalen Bogenganges durch die Versorgung aus dem superioren Ast erhalten bleibt.

Morbus Menière (MM)

Häufigkeit: seltener als BPV und NV, ca. 30-50 / 100.000

Altersverteilung: oft auch bei Jüngeren

Symptomatik: Der Anfall fängt spontan an, Dauer einige Stunden, kein Auslöser, in 30% wird ein Druck auf dem betroffenen Ohr wahrgenommen, dann Tinnitus, Drehschwindel (oft mit Erbrechen) und vorübergehende Hörminderung 30-60 Minuten, während des Anfalls sieht man einen horizontalen Nystagmus zur gesunden Seite. Manchmal ereignen sich mehrere Anfälle / Woche. Anfangs bessert sich das Gehör nach den Anfällen wieder, mit der Zeit entwickelt sich eine Innenohrschwerhörigkeit, der Tinnitus wird stärker.

In 80% werden nach Monaten bis Jahren die Anfälle leichter oder verschwinden.

Bei jahrelangem Fortbestehen steigt die Häufigkeit beidseitiger Erkrankung von anfangs 15 auf 30-60%.

Ätiologie: Hydrops des Endolymphschlauches, genaue Ursachen noch unbekannt, erhöhtes ADH, Hinweise auf genetische Disposition

Befunde: klinisch typische Symptomtrias, die wichtigste Differentialdiagnose ist die Migräne, die kalorische Erregbarkeit ist im anfallsfreien Intervall bei 50% normal, bei 50% verringert, meist wird zum Ausschluss anderer Erkrankungen auch eine MRT durchgeführt. Die definitive Diagnose stellt die noninvasive Elektrokochleographie

Therapie:

Konservativ:

Der akute Anfall sistiert nach 1-2 Stunden, eine längere Dauer schließt dem MM aus! Evtl. symptomatische Therapie, eine prophylaktisch diuretische Therapie mit Thiacid-Präparaten verhindert weder Hörminderung noch Tinnitus, verringert aber meist den Schwindel.

Paukenröhrchen bei MM?

Der Wirkmechanismus ist unklar. Auch wenn sich der Nutzen einer solchen Behandlung schwer wissenschaftlich erklären lässt, war in einigen Studien ein Benefit dieser Behandlung nachweisbar. Da es sich um eine minimal invasive Maßnahme mit geringem Risiko handelt, die in örtlicher Betäubung durchgeführt werden kann, gibt es wenig Argumente, die gegen einen diesbezüglichen Therapieversuch sprechen. Die isolierte Einlage eines Paukenbelüftungsröhrchens sollte daher allen anderen chirurgischen Behandlungsverfahren vorausgeschaltet werden, eine Erfolgsbeurteilung ist frühestens nach einem Monat möglich.

Gentamycin:

In schweren Fällen wird durch intratympanale Gabe (z.B. über das Paukenröhrchen) von 20mg Gentamycin selektiv der vestibuläre Apparat irreversibel ausgeschaltet, das Hörvermögen wird dadurch meist nicht wesentlich beeinträchtigt.

Operative Behandlung:

In den Fällen, in denen der Anfallsschwindel durch konservative Maßnahmen nicht zu beherrschen ist, stehen chirurgische Verfahren zur Verfügung.

Saccotomie: Über einen retroaurikulären Zugang wird zunächst das Mastoid ausgeräumt und der hintere Bogengang dargestellt. Nach Freilegen der Dura und der hinteren Schädelgrube wird der Ductus endolymphaticus dargestellt und eröffnet und ein Drainageröhrchen eingelegt, oder es wird ein Verbindungsraum zum Subarachnoidalraum mit Hilfe eines Polyethylen- oder eines Silastikschlauches hergestellt. Dadurch kommt es zu einer sofortigen Dekompression des Lymphsystems. Der Erfolg dieser Maßnahme wird mit 60 bis 80 % angegeben. Nachteil dieser Methode ist zum einen die Gefahr der Schädigung des Innenohres mit Ertaubung und Gleichgewichtsorganausfall in wenigen Fällen, zum anderen kann es zu einem Wiederverschluss des Saccus endolymphaticus kommen

Sonderform bei ca. 5% vestibuläre Drop-Attacken (Turmakinsche Anfälle): plötzlicher Muskeltonusverlust mit schweren Stürzen.

Schwannom des Nervus vestibularis (VS) fälschlich auch Akustikusneurinom

Häufigkeit: selten 8-10/1.000.000 Neuerkrankungen pro Jahr (VS machen ca. 10% aller intrakraniellen Tumoren aus)

Altersverteilung: 30-70 Jahre

Geschlechtsverteilung Männer/Frauen: kein Unterschied

Symptomatik: einseitige progrediente Innenohrschwerhörigkeit, in 1/3 der Fälle Beginn wie Hörsturz der sich nicht bessert, Gangunsicherheit, nur bei 1/5 der Fälle Schwindel, Parästhesien im Trigeminiusbereich

Ätiologie: 95% einseitig, sporadisch. Familiär multilokulär bei Neurofibromatose Typ II.

10 Jahre Mobil-Telefonieren zeigte keine Inzidenzerhöhung und keine Korrelation mit der Seite des Telefonierens (Christensen et al. 2004).

Befunde: allmähliche einseitige Hörminderung in 95% das Sprachverständnis nimmt oft stärker ab als der audiometrische Befund, in 30 % tritt Hörminderung in Form eines Hörsturzes auf, aber nur bei 1-2% der Hörstürze findet sich ein VS. Fallweise Tinnitus, nur in 20% Dreh-Schwindel, Gangunsicherheit in 50% bei größeren Schwannomen häufiger, dann findet man auch einen Spontannystagmus. Ab einer Tumorgröße von >2 cm treten Ausfälle in Versorgungsbereich des N. Trigeminius auf, häufig erlischt der Corneareflex, der benachbarte N. Fazialis ist im Allgemeinen nicht beeinträchtigt. Die kalorische Erregbarkeit ist vermindert oder erloschen.

Bei einseitiger Innenohrschwerhörigkeit sollte das Vestibularis-Schwannom in Betracht gezogen werden. Die Hirnstammaudiometrie (ABR) hat eine Sensitivität von 96-98%, heute wird sie oft von der teureren MRT verdrängt. Bei jüngeren Patienten sollte die MRT-Indikation großzügig gestellt werden, wenn sich das Gehör nach einem Hörsturz nicht erholt oder eine ausgefallene kalorische Erregbarkeit auf der betroffenen Seite vorliegt.

Therapie: mikrochirurgische OP oder alternativ besonders bei älteren Patienten und einer Tumorgröße <2cm stereotaktische Irradiation mit ca. 15 Gy.

Chronische beidseitige vestibuläre Insuffizienz

Häufigkeit: selten

Symptomatik: Gangunsicherheit, meist keine wesentliche Beeinträchtigung des Gehörs

Ätiologie: am häufigsten toxisch nach Gentamycintherapie, individuelle Vulnerabilität mit maternalem Erbgang über Mitochondrien-RNS?

Dieses wohl sehr seltene Krankheitsbild erwähnen wir, weil die meisten antibiotischen Ohrentropfen Aminoglycoside enthalten. Bei intaktem Trommelfell können sie eine Otitis media nicht bessern, bei Trommelfellperforation werden sie aber über das runde Fenster in das Innenohr aufgenommen. Einsatz dieser Substanzen daher nur bei Otitis externa mit intaktem Trommelfell.

Bei älteren Patienten, insbesondere mit Dauerkatheder treten nach mehrmaliger Antibiose nicht selten multiresistente Harnwegsinfekte (Klebsiella, Proteus) auf, bei denen weder

Trimetoprim noch Chinolone wirksam sind. In diesen Fällen bietet sich laut Antibiotogramm die parenterale Gabe von Gentamycin oft als letztes wirksames und auch praxistaugliches Mittel an. In diesen Fällen sollte auf Tobramycin ausgewichen werden, dieses hat ein praktisch identisches Keimspektrum, ist aber nahezu nicht vestibulotoxisch. Anzumerken ist, dass Gentamycin nahezu selektiv das Gleichgewichtsorgan schädigt, jedoch nicht ototoxisch ist. Die Überwachung des Gehörs ist deshalb keine geeignete Maßnahme zur Verhütung einer toxischen vestibulären Insuffizienz.

 **Um Resistenzentwicklung zu vermeiden, sollten asymptomatische Harnwegsinfekte grundsätzlich nicht behandelt werden, bei symptomatischen muss zugleich mit der Antibiose der Dauerkatheder entfernt werden.**

Befunde: klinisch „FRomberg“ Test: der einfache Romberg-Test ist negativ, aber auf einem dicken Schaumstoff können die Erkrankten nicht mit geschlossenen Augen freihändig stehen (Foam + Romberg = FRomberg ☺) Patienten können nicht lesen, während sie den Kopf bewegen. Der technische Nachweis mit Vestibulometrie ist bei vollständigem Ausfall beider Vestibularisfunktionen einfach, schwieriger ist der häufigere partielle Ausfall zu messen.

Therapie: Es gibt keine medikamentöse oder chirurgische Therapiemöglichkeit, die Beschwerden bessern sich meist mit der Zeit etwas.

Normaldruckhydrocephalus

Liquorabflußstörung mit Ventrikelerweiterung ohne Druckerhöhung des Liquors

Ätiologie meist unklar, selten sekundär nach Subarachnoidalblutung, Entzündung und intrakraniellen operativen Eingriffen.

Inzidenz: 10/100.000 pro Jahr

Altersgipfel: 60-70

Symptomatik: typische Trias: Gangstörung („Schwindel“), Demenz, Harninkontinenz

Diagnostik: bei typischer Trias CT oder MRT

Therapie: Shunt-Anlage

Prognose: günstig wenn Symptombdauer <2a, Ein nichttherapierter NPH mündet meist in einer vollständigen Immobilität, Früherkennung wichtig!

Hirnstamm- und Kleinhirnfarkt

Symptomatik: im Gegensatz zu den wiederkehrenden Schwindelerkrankungen erstmaliger spontaner Drehschwindel, zentral aber häufiger Unsicherheit (Schwankschwindel), Brechreiz, Kopfschmerz, verwaschene Sprache (wird bei Gastarbeitern leicht übersehen), akute beidseitige Hörstörung, Horner Syndrom, Hemianästhesie, Hemiparese, Patient kann nicht stehen und gehen!!! Der cerebelläre Nystagmus wird nicht durch Blickfixation unterdrückt.

Ätiologie: ischämischer, embolischer Insult, Einblutung hintere Schädelgrube

Befunde: CT, MRT

Kinetose

Diese beim Autofahren und vor allem bei Seereisen gefürchtete Erkrankung bereitet kaum diagnostische Schwierigkeiten. Die Symptome reichen von Schweißausbruch, Speichelfluss, Übelkeit und Erbrechen bis zu vollständiger Gehunfähigkeit und Apathie.

Therapie:

bei Symptombeginn Diphenhydramin (Antihistaminikum)

prophylaktisch Scopolamin Pflaster (Scopoderm TTS®)

Phobischer Schwindel

Schwere Somatisierungsstörungen kommen bei ca. 1% der Bevölkerung vor, leichte sind deutlich häufiger (bis 30% der Bevölkerung) und können weitestgehend jegliche Symptomatik verursachen. Gemeinsam ist den Somatisierungssymptomen, dass im Hintergrund parallel zu organisch bedingten Ursachen oder davon unabhängig beim Betroffenen ein unbewusster oder mehr oder minder bewusster innerpsychischer Konflikt vorhanden ist. Die Manifestation zeigt sich in mehreren ähnlichen Ausprägungen und Schweregraden. Da die Krankheitsbilder in der Psychiatrie – nicht immer gerechtfertigt – immer mehr unterteilt werden, sehen wir immer öfter Patienten, welche an zwei bis drei „Krankheiten“ erkrankt sind (Bitter, I. Gleichgewichtsstörungen Medicina-Verl. 2006).

Agoraphobie

Betrifft Situationen oder Plätze (Menschenansammlungen, auf Rolltreppen, im Tunnel, kann das Auto nicht mehr auf der Straße halten, ...), bei denen der Betroffene sich selbst als ausgeliefert oder zumindest das Auftreten der Symptome als sehr peinlich erleben muss.



Betroffen sind 5% der Bevölkerung, vor allem auch Menschen mit Substanzmissbrauch und 30% der Alkoholiker. Wenn sich der Erkrankte in Sicherheit fühlt, z.B. im Krankenhaus sistieren die Beschwerden. Häufig ist die Agoraphobie Teil einer weitreichenderen Erkrankung wie Burnout-Syndrom, Depression, Panikerkrankung, PTSD etc..

Phobischer Schwankschwindel

Die Symptome sind subjektive Unsicherheit, Schwanken bei normaler Vestibularisfunktion (neg. Nystagmus). In der Regel treten die Attacken plötzlich auf und können zu einer Gang- und Standunsicherheit bzw. Fallneigung führen. Es wird diskutiert, ob die Patienten im Gegensatz zur Agoraphobie nur eine Perzeptionsstörung (Schwindel) haben, oder die Angst dissimulieren. Am ehesten ist der phobische Schwindel als eine mit subliminaler Panik einhergehende Agoraphobie zu interpretieren, daher tritt er meist nicht isoliert, sondern im Zusammenhang mit weiteren Angstsymptomen auf.

Panik-Attacke

(das Vollbild) Häufigkeit: 1,5 –3,5 % der Bevölkerung sind im Laufe ihres Lebens betroffen. Altersverteilung ist vergesellschaftet mit zwei Altersgipfel vorwiegend späte Adoleszenz und Mitte 30.

Geschlechtsverteilung Männer/Frauen: etwas mehr Frauen

Die Symptome entwickeln sich innerhalb von Minuten akut, und dauern meist 10-30 Minuten: rund 13 verschiedene somatische und kognitive Symptomkomplexe werden beschrieben (Schwindel, Gangunsicherheit, Kollapsgefühl, Angst, Herzrasen, Zittern, Schwitzen, Atemnot, Druck im Thorax, Übelkeit, Kribbeln in Händen, Gesicht, Harn und Stuhldrang, trockener Mund, Schluckbeschwerden, etc.)

Ätiologie: Panik-Attacken können ohne offensichtlichen Auslöser spontan auftreten, oder sie werden durch Situationen oder Lokalitäten (wo eine Flucht nicht leicht möglich und/oder peinlich ist) ausgelöst. Im anfallsfreien Intervall leiden die Patienten meist unter Angst.

Befunde

Die Patienten haben meist schon eine große Zahl verschiedener Ärzte aufgesucht, viele Patienten und auch ihre Ärzte können von der psychischen Ursache der Beschwerden nicht überzeugt werden. Es ist nicht möglich sie mit wiederholten Untersuchungen zu beruhigen, daher ist es wichtig die Diagnose „Panikstörung“ so früh wie möglich zu stellen und dem Patienten zu erklären.

Therapie des phobischen Schwindels



Grundsätzlich ist Psychotherapie die Behandlung der Wahl.

In der akuten Phase sind zeitlich begrenzt Tranquillizer (Alprazolam) und SSRI gerechtfertigt (cave: Weg des geringsten Widerstandes führt häufig zu iatrogenen Abhängigkeit). Im off-label Bereich werden fallweise hochpotente Neuroleptika verschrieben um innere Unruhe der Betroffenen zu reduzieren. Problematischerweise führt der Versuch der Entlastung von den akuten Angstzuständen meist zu einem Hinausschieben der Psychotherapie. Hier sollte, nach Auffassung der Verfasser, der Hausarzt diese Medikamente strikt nur für begrenzte Zeit verordnen, und die vereinbarte Psychotherapie mit Nachdruck einmahnen bzw. immer wieder thematisieren.

Schwindel internistischer Genese

Hinter der Patientenschilderung „Schwindel“ verbergen sich nicht selten Kollaps und Synkopen. Deshalb sollte bei jeder Verletzung nach dem genauen Unfallhergang gefragt werden. Besonderes Augenmerk ist nötig, weil Menschen nicht bewusst erlebte Synkopen von wenigen Sekunden nicht erwähnen, und sich auf den Unfalls-Hergang selbst einen „logischen“ Reim machen: „Ich muss wohl gestolpert sein...“

Fragen sollten immer konkret gestellt werden, um zu hinterfragen ob der betreffende während des Sturzes bei Bewusstsein war: „Die Schrecksekunde bei so einem Unfall bleibt einem in Erinnerung, was haben Sie gesehen und gedacht, haben Sie versucht sich an etwas festzuhalten...“

Ein Beispiel. Eine 80-Jährige klagt, sie sei immer so schwindlig. Genauere Angaben kann sie auch auf mehrmaliges Fragen nicht machen. Auf die konkrete Frage, bei welchem

Schwindelanfall sie beschlossen habe zum Arzt zu gehen, stellt sich heraus, dass sie während des Nudel-Suppe-Essens vom Stuhl gefallen war. Die Frage, ob sie sich nicht an der Tischdecke festgehalten habe - wie der Zappel-Philipp - führt zu dem Bekenntnis, sie könne sich an den Sturz überhaupt nicht erinnern, zuletzt die Nudelsuppe und danach erst wieder, dass sie am Boden lag..., 2 Tage danach bekam sie wegen eines intermittierenden AV-Blocks 3° einen Schrittmacher.

Die folgende Tabelle bringt häufige Situationen, in denen hinter dem Symptom Schwindel eine Synkope stecken kann:

Synkope

Symptome	Untersuchungen	Diagnosen
Ohnmacht bei Einengung des Halses, Pressen, Erbrechen, Schlucken...	Langer EKG-Streifen mit Carotidruckversuch	Hypersensitiver Carotissinus
Verletzungen im Alltag durch Stürze ohne erkennbare Ursache	Langzeit-KG	Intermittierender AV-Block Rhythmusstörungen
Ohnmacht bei einer körperlichen Anstrengung	Herzauskultation, Echo	Aortenstenose (Anmerkung: vielen Patienten ist ihr Vitium bekannt, sie sind aber nicht über den Zusammenhang mit Kollaps bei Anstrengung aufgeklärt)
Thoraxschmerz und Ohnmacht	EKG, Troponin-T	Myokardinfarkt
Schwindel/Synkope mit Atemnot und Herzklopfen	Wadenschmerz, d-Dimer, HR-Thorax CT siehe Kapitel klinischer Risikoscore Pulmonalembolie	Pulmonalembolie

Essentieller Tremor

Der mit einer Prävalenz von 0,4-5,6% der über 40-Jährigen häufigste pathologische Tremortyp ist der essentielle Tremor, meist ein Halte- und Aktionstremor vor allem von Händen, aber auch von Kopf, Stimme oder Beinen. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Er kann in jedem Alter auftreten, mit Erkrankungsgipfeln in der 2. und der 6. Lebensdekade. Weil in ca. 60% eine positive Familienanamnese vorliegt, wird ein autosomal dominanter Erbgang mit variabler Penetranz vermutet, noch wurde aber kein bestimmtes Gen identifiziert oder die Pathogenese geklärt. Veränderungen im Stammhirn und Kleinhirn wurden autopsisch gefunden. Rauchen scheint protektiv zu wirken. Betroffene leiden außerdem häufiger an Schwerhörigkeit.

Definition:

- bilateraler symmetrischer Halte- und Aktionstremor, häufig Intentions-, selten Ruhetremor
- zusätzlicher oder isolierter Kopftremor, ohne abnorme Kopfposition (wichtigste DD Dystonie)
- sonstiger neurologischer Befund normal

Zusatzkriterien sind:

- eine positive Familienanamnese
- lange Verlaufszeit
- kurzzeitige Verringerung der Amplitude nach Alkoholkonsum

Der Tremor verschlimmert sich bei Stress, Müdigkeit und folgenden Substanzen oder Zuständen (die auch den physiologischen Tremor verstärken): Koffein, Nikotin, Alkohol-, Benzodiazepinentzug, Lithium, Hyperthyreose, Schilddrüsenhormone, Phäochromocytom, M. Wilson, Betamimetika, Theophylline, Hypoglykämie, Fluoxetin, Trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin, Valproat, Haloperidol, Amphetamine

Mit dem Alter nimmt die Frequenz (4-10 Hz) ab, während die Amplitude zunimmt, was eine stärkere Funktionsbeeinträchtigung bedeutet.

Wahrscheinlich weil verschiedene Krankheiten (z.B. juveniler essentieller Tremor oder essentieller Tremor mit Wackeltremor) unter der Entität „essentieller Tremor“ zusammengefasst werden, variieren Ansprechraten stark.

First-line Therapeutika sind Propranolol (Arotinolol) und Primidon (langsames Aufdosieren reduziert die Nebenwirkungsrate) mit jeweils 50-60%iger Erfolgsrate und die Kombination von beiden.

Als erfolgreich erwiesen sich auch Gabapentin, Topiramat, Alprazolam, Clonazepam, (Benzodizepine nur tageweise anwenden gegen Gewöhnung). Acetazolamid, Flunarizin, Nimodipin, Phenobarbital, Isoniazid, Clonidin, Clozapin, Mirtazapin, und Theophyllin sind bereits eingesetzt worden, doch mit unsicheren Erfolgsraten.

Bei Kopf- und Stimmtremor eignet sich Botox i.m. in die laut EMG hyperaktiven Muskeln, jedoch nicht beim Tremor der Hände wegen nachfolgender Muskelschwäche.

Bei therapierefraktärem, funktionell beeinträchtigendem Tremor hat die adjustierbare unilaterale Tiefenstimulation „VIM“ des ventrointermedialateralen Thalamuskerns mit ebenfalls ca. 90% Erfolgsrate weniger Risiken als die unilaterale Thalamotomie.

Quellen:

http://de.wikipedia.org/wiki/Tremor#Der_essentielle_Tremor

[http://www.dgn.org/135.0.html?&no_cache=1&sword_list\[\]=wackeltremor](http://www.dgn.org/135.0.html?&no_cache=1&sword_list[]=wackeltremor)

http://www.neuro24.de/trmordas_erbliche_zittern.htm

<http://www.drugs.com/enc/essential-tremor.html>

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/345/12/887>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735785?dopt=Abstract>

Nutzenrisikobewertung der Präparate zu Empfängnisverhütung

☺ Von 100.000 Frauen müssen pro Jahr fünf Nicht-Pillenanwenderinnen mit einem thromboembolischen Ereignis rechnen, unter Kontrazeptiva der zweiten Generation mit dem Gestagen Levonorgestrel (LNG) sind es 20, unter solchen der dritten Generation 30-40. Eine Erhöhung des Thromboembolierisikos durch Drittgenerationspillen gilt als definitiv erwiesen. Das Argument, Pillen der dritten Generation senkten das Herzinfarktrisiko gegenüber den älteren Präparaten, lässt sich nicht erhärten.

Das geeignete Präparat kann durch Hormonbestimmungen nicht ermittelt werden. Vor der Erstverordnung sind Kontraindikationen durch Erhebung einer gründlichen Eigen- und Familienanamnese auszuschließen. Laboruntersuchungen und insbesondere Hormonbestimmungen sind nur unter bestimmten Bedingungen gerechtfertigt.

Da die routinemäßige Untersuchung aller Risikofaktoren aus ökonomischen Gründen nicht vertretbar ist, steht die sorgfältige Eigen- und Familienanamnese im Vordergrund. Bei der Anamnese sollte die Frage nach Thrombosen, Embolien, Bluthochdruck, Lebererkrankungen, und Rauchen gestellt werden.

Bei Frauen mit belasteter Eigen- oder Familienanamnese sollte vor Verordnung von OH eine Thrombophiliediagnostik erfolgen. Empfehlenswert ist die Überprüfung folgender Parameter: Antithrombin, Protein-C, Protein-S, APC-Resistenz als Hinweis auf den Faktor-V-Leiden, Homocystein als Hinweis auf die MTHFR-Mutation, Lupus-Antikoagulanzen, Prothrombinmutation.

Belastete Patientinnen, bei denen diese Diagnostik unauffällig ist, können eventuell OH einnehmen. Wegen des Rest-Risikos sollten jedoch Alternativen erwogen werden.

(Quelle: Vorlesungsunterlagen Emons, G. Göttingen:
<http://www.user.gwdg.de/~ukfh/UFK/Kontrazeption.pdf>)

Ovulationshemmer und Thromboserisiko

EE hat eine dem Östradiol vergleichbare Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor, wird aber wesentlich langsamer inaktiviert, da die Äthylgruppe metabolisierende Enzyme blockiert. Besonders ausgeprägt ist die Wirkung auf den hepatischen Metabolismus und auf die Gerinnungsparameter. Diese Wirkungen werden z. T. für das erhöhte Thromboserisiko unter OH verantwortlich gemacht. Ziel ist mit der geringst möglichen EE-Dosis Zyklusstabilität zu erreichen. Grundsätzlich sollten niedrig dosierte Präparate verordnet werden, die Verordnung von höher dosierten Präparaten ist nur bei Zusatzindikationen gerechtfertigt.

Inzidenz venöser Thrombosen

Population	RR	Inzidenz 100.000 / Jahr
Gesamtpopulation junger Frauen	1	4-5
Schwangere	12	48-60
Frauen mit OH <50mcg EE + Levonorgestrel	4	20
Frauen mit 20mcg EE + Gestoden oder Desogestrel	7-8	30-40
Faktor V-Leiden heterozygot	6-8	24-40
Faktor V-Leiden heterozygot + OH	30	120-150
Faktor V-Leiden homozygot	80	320-400

Ovulationshemmer und Karzinomrisiko

Cervixkarzinom

Zunahme nach 5 Jahren RR 1,6 nach 10 Jahren RR 2,2, daher sind unter OH-Behandlung regelmäßige Cervixabstriche nach PAP indiziert (s. Kapitel Vorsorgeuntersuchung)

Endometriumkarzinom

nach mehr als 3 jähriger Einnahme von OH sinkt das Risiko

Ovarialkarzinom

nach mehr als 3 Jahren Anwendung sinkt das Risiko RR 0.5 der Effekt hält sowohl beim Endometrium- als auch beim Ovarial-Ca nach Absetzen des OH an.

Mammakarzinom

Nach einer aktuellen Studie an ca. 9000 Frauen erhöhen OH das Brustkrebsrisiko nicht!
(*Marchbanks, P.A., McDonald, J.A. et al. 2002*)

Gestagene der 2. Generation



Levonorgestrel (LNG), Norethisteron

haben neben der gestagenen eine mittelstarke androgene und eine gering antiöstrogene und natriuretische Wirkung.

Vorteil: wenig Durchbruchblutungen.

Nachteil: RR Anstieg, Akne.

Fazit: Wegen des geringeren Thromboserisikos gegenüber Präparaten der 3. Generation bleiben Levonorgestrel und Norethisteron-haltige Ovulationshemmer Mittel der 1. Wahl.

Norgestimat

Diese Substanz kam etwa zur gleichen Zeit wie Desogestrel und Gestoden auf den Markt und wurde deshalb oft der 3. Generation zugerechnet. Norgestimat ist aber ein Nortestosteron-Derivat wie Levonorgestrel und Norethisteron mit antiöstrogenem und leicht androgenem Wirkprofil, biologisch aktiv ist vorwiegend das Abbauprodukt Levonorgestrel (Sperloff, L., Glass, R. et al 1999). Für CILESTE®, TriCileste® und VIVELLE® bestehen, verglichen mit den die Sicherheitsnormen bestimmenden Pillen der zweiten Generation, nur begrenzte Erfahrungen, um das thromboembolische Risiko abschätzen zu können. Bei ähnlichem Profil wie die Gestagene der 2. Generation sehen wir keine Vorteile. Cileste bietet sich allenfalls als Mittel mit mittlerer Gestagen und etwas höherer EE-Dosis bei trockener Scheide, Vaginalsoor neigung, Libidomangel und Depression an, wenn z.B. unter Ovysmen® 0,5/35 Schmierblutungen bestehen. Siehe: Präparateauswahl nach Östrogen/Gestagen Anteil

Gestagene der 3. Generation: Gestoden und Desogestrel



In den Achziger-Jahren wurden diese beiden niedrig dosierten Gestagene in Pillen der sog. 3. Generation eingeführt. Beide sind Nortestosteronderivate.

Vorteil: Im Vergleich zu Levonorgestrel hat Desogestrel eine schwächere androgene Wirkung, bei Gestoden soll in niedriger Dosierung die androgen Wirkung nicht relevant sein.

Nachteil: In Fallkontrollstudien fand sich eine Erhöhung des Thrombembolierisikos um das 9,1 fache gegen über Nichtanwenderinnen, im Vergleich zu einer 3,5 fachen Erhöhung unter Levonorgestrel.

Gestagene mit antiandrogener Wirkung

Dienogest

Das antiandrogen wirkende Gestagen Dienogest (in VALETTE®), wird auch für Frauen mit Akne angeboten, der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der 5 α -Reduktase (wie Finasterid), die antiandrogene Wirkstärke beträgt ca. 40 % von Cyproteronacetat

Im Gegensatz zu Gestoden, Desogestrel und Cyproteronacetat finden sich keine eindeutigen Literaturhinweise auf eine höhere Thrombogenität, wohl aber einzelne Fallberichte (a-t 1995; Nr.12: 120)

Vorteil: fehlende Interaktion mit Cytochrom P450, damit keine Wirkabschwächung bei gleichzeitiger Behandlung mit Antiepileptika und Antidepressiva. Somit scheint das Präparat eine Alternative zu den möglicherweise karzinogenen Cyproteronacetat-Präparaten in der Indikation Akne.

Fazit: Mittel der 1. Wahl bei Akne

Chlormadinonacetat (CMA)

Ist ein antiandrogen wirksames Gestagen. Chlormadinon wirkt durch Konkurrenz mit natürlichen Androgenen und inhibiert diese. Als Monosubstanz wird es bei Hirsutismus, Alopezie und Akne seborrhoica eingesetzt. In Kombination mit 30mcg Estradiol wird CMA als Kontrazeptivum verwendet (Belara®)

CMA soll laut Herstellerangaben nur einen geringen Einfluss auf den hepatischen Metabolismus, den Fettstoffwechsel, den Blutdruck und die Blutgerinnung haben, verschlechtert aber dosisabhängig die Insulinsensibilität.

Häufige Nebenwirkungen: Zwischenblutungen, Kopfschmerzen

Seltene Nebenwirkungen: abdominalen Beschwerden, leichter Blutdruckanstieg, Nervosität, Schwindel, Übelkeit, depressiven Verstimmungen und Libidioverlust.

Fazit: Mittel der 2. Wahl bei Akne

Drospirenon (DRSP)

☹️ **Drospirenon (Angeliq®, Yasmin®, Yasminelle®) hat eine antiandrogene und gering RR-senkende Wirkung, es führt aber zu keiner relevanten Gewichtsreduktion. Interaktion mit Cytochrom P450, damit Wirkabschwächung bei gleichzeitiger Behandlung mit Antiepileptika, Interaktion mit ACE-Hemmern, damit Kaliumanstieg. Ob die Thrombose und Tumorrisiken höher als bei Pillen der 2. Generation sind, ist nach wie vor offen.**

Indikationen: keinesfalls als Mittel der 1. Wahl, Mittel der Reserve bei Akne

Dieses Gestagen ist ein Abkömmling von Spironolacton und hat daher neben einer antiandrogenen zusätzlich eine schwach diuretische Wirkung.

Gewichtsreduktion ist einer der häufigsten Verschreibungsgründe. Unter DRSP + EE fand sich nach einjähriger Einnahme eine Gewichtsreduktion um 480 Gramm im Vergleich zu 190 Gramm Gewichtsabnahme unter Desogestrel + EE. (E. Gysling, infomed 9-2002)

Das mag statistisch signifikant sein, ist aber sicher klinisch irrelevant!

Zu Behandlungsbeginn sinken systolischer und diastolischer Blutdruck unter Drospirenon um 2-4 mmHg, nach 7 Monaten ist der Druck noch 0.5-2 mmHg unter dem Ausgangswert, unter 30 mg Estradiol + Levonorgestrel steigt er in dieser Zeit um 1,5-3 mmHg. Eine günstige Wirkung auf Bluthochdruck wäre zwar ideal, aber die antimineralkortikoide Wirkung erhöht der Kaliumspiegel ähnlich wirksam wie 25 mg Spironolacton. Kombination mit ACE-Hemmern sollte deshalb vermieden, oder jedenfalls der K-Spiegel kontrolliert werden.

Spironolacton stimuliert bekanntlich das Wachstum der Brustdrüse, Berichte wonach Spironolacton eine krebserregende Wirkung aufweise, sind allerdings bisher weder bestätigt noch widerlegt. Für DRSP liegen keine Daten vor, die auf ein gegenüber anderen OH erhöhtes Tumorrisiko schließen lassen. Näheres am Ende dieses Kapitel im Absatz: "Ovulationshemmer und Karzinomrisiko"

Thrombogenität

In der Literatur häufen sich die Hinweise für erhöhtes Auftreten von Thrombosen unter Drospirenon im Vergleich zu Gestagenhaltigen 2. und Drittgenerationspräparaten; es finden sich keine verblindeten prospektiven Vergleichsstudien, die diese Tatsachen widerlegen. Vorliegende Studien sind mit methodischen Mängeln behaftet. Zudem bediente sich der Hersteller einer Vermarktungspraxis, die sich nicht nur fern von ethischen Standards, sondern auch außerhalb geltender Gesetze bewegte. Aufgrund dieser Tatsachen sind Drospirenonhaltige Präparate nur mit Vorbehalt, keinesfalls jedoch als Mittel der 1. Wahl anzuwenden.

Risikosignale gab es unter anderem aus Norwegen, Schweden und Großbritannien (a-t 2006; 37: 94).

Das niederländische Kollegium für Allgemeinmedizin hat von der Verschreibung von DRSP abgeraten (Sheldon T, Br Med J 2002;324:869 11).

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft dokumentiert mit Datenstand 9-2006 124 Berichte mit 33 Lungenembolien und 8 zerebralen Ereignissen. 44 der Frauen sind unter 25 Jahre.

Schwedische Autoren errechnen aus gemeldeten Spontanberichten und den Verkaufszahlen eine Inzidenz von 46/100.000 Frauenjahre unter DRSP, im Vergleich für 2. Generations-OH werden 20/100.000, für Gestoden/Desogestrel-hältige OH der 3. Generation werden 30-40/100.000 geschätzt.

Für "Antibabypillen" mit dem erstmals 2000 zugelassenen Gestagen Drospirenon fehlen bislang unabhängige Daten zur Thrombogenität.

In zwei Studien rufen Drospirenon- und Desogestrel-haltige Kontrazeptiva (3. Generation) vergleichbare prokoagulatorische Effekte im Gerinnungssystem hervor, während die Veränderungen unter LNG-haltigen Pillen geringer ausgeprägt sind (a-t 2007;38: 95-6).

Eurasstudie

Die EURAS-Studie (European Active Surveillance Study) findet hingegen keinen Unterschied zwischen DRSP und LNG und soll hier genauer erörtert werden:

Die multizentrische Studie wurde von 2000 bis 2005 in Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Niederlande und Großbritannien durchgeführt.

Insgesamt 58.000 Frauen von denen 16.000 DRSP, 15.000 LNG und 26.000 andere OH verwendeten wurden im Durchschnitt 2,5 Jahre lang durch halbjährliche Befragung überwacht. Die Daten der Frauen, die im Beobachtungszeitraum die Pille wegen Nebenwirkungen, Kinderwunsch oder Trennung vom Partner absetzten, wurden auch erfasst. Die Auswertung erfolgte als intention to treat Analyse. Loss to follow up war mit 2,4% sehr niedrig. In der DRSP-Gruppe fanden sich at baseline mehr Frauen mit Arrhythmie und Adipositas. Da es sich nicht um eine RCT handelt, sondern um eine Kohortenstudie ist diese selektion bias wohl auf die von DRSP beanspruchten Indikationen Gewichtsreduktion und RR-Senkung zurückzuführen. In den übrigen kardiovaskulären RF fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Es wurden alle schweren Erkrankungen, die zur Hospitalisierung führten, erfasst. Bei allen gemeldeten Ereignissen wurden von den Untersuchern die Krankenunterlagen eingesehen und als gesichert oder nicht gesichert bewertet. Diese Bewertung wurde verblindet durch 3 unabhängige Gutachter überprüft.

Resultate:

Die Gesamtzahl der Ereignisse war mit ca. 337/104 Frauenjahre in der DRSP und LNG Gruppe identisch, mit 345 bzw.346/104 WY bei den anderen OH und bei den Nichtanwenderinnen leicht höher. Diese Unterschiede sind signifikant

Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich bei

- Neoplasmen (DRSP 3.5, LNG 3.8 andere OH 4.8 /10.00WY
- Gesamtsterblichkeit (n:32): DRSP 1.4, LNG 2.5 andere OH 1,7 /104WY
- Thrombembolie (n:118) DRSP 9.1, LNG 8.0 andere OH 9.9 /104WY

Cyproteronacetat

Der aus Tier- und Kulturversuchen an menschlichen Leberzellen abgeleitete Verdacht auf Krebsregung sowie 4 klinische Berichte über Leberkrebs in Verbindung mit der Einnahme von Cyproteronazetat-haltigen Präparaten werden kontrovers diskutiert. Befürworter wenden ein, dass bei 200 Millionen verordneten Zyklen von Diane mite® kein Hinweis auf Induktion von Leber Ca gefunden wurde. Wie die Kontrazeptiva der dritten Generation gehen auch die Hormonkombinationen Minerva® und DIANE mite®, mit 35 µg Ethinylestradiol und 2 mg des antiandrogen wirkende Gestagens Cyproteronazetat mit einem erhöhtem

Thromboembolierisiko einher (a-t 2001; 32: 112) Dies alles lässt es ratsam erscheinen das Mittel lediglich als Aknemittel der Reserve oder z.B. in bestimmten Stadien des Ausfalls der Kopfhaare bei der Frau zu verordnen. Alternative: Dienogest s.o.

Andere Applikationsformen

Pflaster

Seit 2003 ist mit EVRA® erstmals ein Pflaster zur hormonellen Empfängnisverhütung auf dem Markt.* Neben Ethinylestradiol enthält es Norelgestromin, einen Metaboliten von Norgestimat (in CILEST, Vivelle).

Vorteil: durch die transdermale Anwendung Ausweichpräparat bei chronischen Darmerkrankungen, durch Wegfall des first-pass Effektes keine Interaktion am Cytochrom P450, und damit keine Wirkabschwächung bei gleichzeitiger Behandlung mit Antiepileptika und Antidepressiva.

Nachteil: der Preis, Ablösung oder veränderte Resorption beim Schwimmen, durch Schwitzen und in der Sauna. Die Substanz gleicht in vielen metabolischen und koagulatorischen Eigenschaften den Gestagenen Desogestrel (in MARVELON u.a.) und Gestoden (in FEMOVAN u.a.), für die ein erhöhtes Thromboembolierisiko in kombinierten oralen Kontrazeptiva bekannt ist. Aussagekräftige Daten, die eine zuverlässige Abschätzung dieser Gefährdung durch Norelgestromin ermöglichen, fehlen bislang.

Scheidenring

Ebenfalls seit 2003 ist NUVARING® auf dem Markt Er enthält Etonogestrel, den aktiven Metaboliten von Desogestrel einem Gestagen der so genannten dritten Generation, die für ein erhöhtes Thromboembolierisiko bekannt sind.

Überdies findet eine Amerikanische Arbeit einen Pearl-Index 1,75!

Implanon

Das selbe Gestagen Etonogestrel ist Inhalt von IMPLANON®, Prof. Wildt berichtet von vorzeitigem Entfernen bei 31% der Anwenderinnen, hauptsächlich wegen lang anhaltender Blutungen, Akne und rezidivierender Ovarialzysten (Vorlesung Ovulationshemmer). Vor Insertion des Implantats wird die 3-monatige Anwendung der Desogestrelhaltigen Minipille Cerazette® empfohlen, unerwünschte Wirkungen können auf diese Weise rechtzeitig festgestellt werden.

Einer der Verfasser hat in der eigenen Praxis eine 30-jährige Patientin (Raucherin) mit tödlicher Pulmonalembolie im Zusammenhang mit einer Gastroenteritis erlebt – Beweise für einen Kausalzusammenhang gibt es bislang aber nicht.

Morning after Pill

Mit 2x 750mcg Levonorgestrel (Vikela®, Postinor®) werden in einer plazebokontrollierten Studie an 2000 Frauen 85% der zu erwartenden Schwangerschaften verhütet, unter 100mg Ethinylestradiol + 500mg Levonorgestrel sind es nur 57%. Die Wirkung ist umso zuverlässiger, je früher die Einnahme erfolgt. Der Wirkmechanismus ist unklar, nach Einnistung ist das Mittel jedenfalls nutzlos. Die Nebenwirkungen sind unter reinem Gestagen

geringer: Übelkeit 23%, Erbrechen 6%, Müdigkeit 17%, Schwindel 11%. Fetale Missbildungen sind nicht bekannt (a-t 2000; 31:83).

Minipille

Unter der Minipille versteht man ein reines Gestagenpräparat, welches kontinuierlich in niedriger Dosis eingenommen wird. Zur Anwendung kommen Levonorgestrel und Desogestrel. Im Gegensatz zu OH wirkt die Minipille in erster Linie durch Beeinträchtigung des Zervixschleims und eine dadurch eingeschränkte Aszension der Spermien sowie durch Veränderung des Endometriums und der Tubenmucosa. Häufig kommt es aber auch zusätzlich zu einer Ovulationshemmung. Da die Wirkung nur 24 Stunden anhält, ist die regelmäßige Einnahme besonders wichtig. Abweichungen der täglichen Einnahme dürfen 3 Stunden nicht überschreiten. Der Pearl-Index ist bei den meisten Präparaten höher als bei den Kombinationspräparaten (s. Tab. 1). Bei dem desogestrelhaltigen Präparat (Cerazette®) besteht eine sichere Ovulationshemmung, der Pearl-Index liegt im Bereich gängiger Kombinationspillen (Rice, C. F., Killick, S. R. et al. 1999).

Indiziert ist die Minipille für Frauen, bei denen Kontraindikationen gegen EE bestehen. Besonders empfehlenswert ist die Verwendung bei stillenden Frauen und bei Frauen jenseits des 40. Lebensjahres, da in diesen Fällen die Konzeptionswahrscheinlichkeit ohnehin herabgesetzt ist.

Der Hauptgrund für die seltene Verwendung der Minipille ist die schlechte Zykluskontrolle. Bei etwa der Hälfte der Anwenderinnen kommt es zu Schmier- und Durchbruchblutungen, bei etwa 20 % zu längerfristigen Amenorrhöen. Zusätzliche Probleme sind funktionelle Ovarialzysten und Mastodynien. (Emons, G. Göttingen)

Dreimonatsspritze

Depotgestagene der 2. Generation: Medroxyprogesteronazetat und Norethiseron (DepoCon®)

Vorteil: relativ sicher, preiswert

Nachteil: häufig Akne, Gewichtszunahme, Übelkeit, Mastodynie, Depression, Zwischenblutungen, Abnahme der Knochendichte

Kontraindikationen: Arteriosklerose, schwer einstellbare Hypertonie, Lebererkrankung

Präparatewechsel bei Nebenwirkungen

Symptome	Östrogen		Gestagen	
	Zu viel	Zu wenig	Zu viel	Zu wenig
Rasche Gewichtszunahme, Ödeme				
Langsame Gewichtszunahme, Hunger				
Übelkeit, Erbrechen				
Kopfschmerzen während Pillen-Einnahme				
Kopfschmerzen im Pillen-Intervall				
Zervikale Hypersekretion				
Trockene Scheide, Soor				
Hyperpigmentierung				
Wadenkrämpfe				
Spannungsgefühl Brust				
Regelschmerzen				
Verstärkte Blutung				
Hypo- und Amenorrhoe				
Blutung 1. Zyklushälfte				
Blutung 2. Zyklushälfte				
Nervosität				
Müdigkeit				
Depression				
Libidoverminderung				
Seborrhoe, Hautunreinheiten, Haarausfall*				

**androgene Restwirkung Wechsel auf antiandrogenes Gestagen*

Quelle: Vorlesung Prof. Wildt

Präparateauswahl nach Östrogen / Gestagen Anteil

Gestagen-Gehalt	Östrogen Ethynilestradiol			
	ohne	Niedrig 20mcg EE	Mittel 30mcg EE	Höher 35mcg EE
niedrig	Micronovum Norethisteron 350 mcg	Loette EE 20mcg, Levonorgestrel 100mcg	Yasmin EE 30mcg Drospirenon 3000mcg	Ovysmen 0,5/35 EE 35mcg, Norethisteron 500mcg TriCilest, Vivelle7/7/7 EE 35mcg Norgestimat 180/215/250
mittel		Meliane, Harmonette EE 20mcg Gestoden 75mcg Mercilon EE 20 mcg Desogestrel 150mcg	Microgynon, Ovranette EE 30mcg, Levonorgestrel 150mcg Trinovum EE 35mcg, Norethisteron 500/750/1000 mcg	Cileste EE 35 mcg Norgestimat 250 mcg
höher			Triminulet 6/5/10 EE 30/40/30 Gestoden 50/70/100 mcg	Ovysmen 1/35 EE 35mcg, Norethisteron 1000mcg

Ovulationshemmer bei Hyperandrogenämie

Nach Abklärung ev. adrenaler Ursachen der Hyperandrogenämie und dem Ausschluss tumorverdächtiger Androgenspiegel eignen sich OH zur Therapie der Hyperandrogenämie und hyperandrogenämisch bedingter Erkrankungen (Hirsutismus, Akne, Seborrhoe). OH hemmen Androgene durch Suppression der Gonadotropine und durch direkte Hemmung der Steroidproduktion in den Ovarien und der NNR. Zusätzlich bewirkt EE einen Anstieg des SHBG und senkt damit das freie Testosteron. Eine Dosissteigerung über 35mcg EE bewirkt keine weitere Erhöhung des SHBG (Ludwig, M. Frauenarzt 47-2006) Die Testosteronaabkömmlinge LNG, Norgestimat und Norethisteron binden teilweise am SHBG und erhöhen damit das freie Testosteron. In Summe haben sie eine leichte antiandrogene Wirkung durch den östrogenbedingten SHBG-Anstieg (Emons, G. Göttingen).

Antiandrogen wirksame Gestagene blockieren den Androgenrezeptor und vermindern damit die Wirkung von Testosteron und Dehydrotestosteron. Cyproteronacetat (CPA) hat die stärkste antiandrogene Wirkung. Wird die Wirkung von CPA mit 100 % angesetzt, so haben Dienogest 40 %, Drospirenon 30 % und Chlormadinonacetat (CMA) 20 % Wirkung.

Gestagenauswahl bei Haarausfall, Akne und Seborrhoe:

- Wahl: Dienogest Valette®
- Wahl: Chlormadinon (CMA) Belara®
- Wahl: Drospirenon Yasmin®, Yasminelle®
- Wahl : Cyproteronacetat Minerva, Diane mite®

Tabelle Antibabypillen

1. Wahl €	1. Wahl bei Akne	2. Wahl	Datenlage unzureichend		Reserve
Präparat	Typ	Gestagen	mcg	Ö2	Preis
Belara®	2. Wahl bei Akne	CMA	2000	30	15.30
Cerazette®	“Minipille”	Desogestrel	75	--	14.20
Cileste®		Norgestimat	250	35	8.45
Diane mite®	Akne-Therapeutikum	Cyproteronacetat	2000	35	11.85
Gracial®	2-Phasenpräparat 7/15	Desogestrel	25 125	40 30	13.60
Gynovin®		Gestoden	75	30	11.90
Harmonette®		Gestoden	75	20	11.30
Loette®		Levonorgestrel	100	20	12.90
Marvelon®		Desogestrel	150	30	10.80
Meliane®		Gestoden	75	20	11.70
Mercilon®		Desogestrel	150	20	9.80
Microgynon 30®		Levonorgestrel	150	30	5.10
Micronovum®	“Minipille”	Norethisteron	350	--	28.25*
Minerva®	Akne-Therapeutikum	Cyproteronacetat	2000	35	9.10
Minesse®		Gestoden	60	15	11.50
Minulet®		Gestoden	75	30	10.20
Mirelle®		Gestoden	60	15	12.80
Ovranette®		Levonorgestrel	150	30	13.65*
Ovysmen 0,5/35®		Norethisteron	500	35	16.65*
Ovysmen 1/35®		Norethisteron	1000	35	16.65*
TriCilest®	3-Phasenpräparat 7/7/7	Norgestimat	180 215 250	35 35 35	11.90
Triminulet®	3-Phasenpräparat 6/5/10	Gestoden	50 70 100	30 40 30	
Trinovum®	3-Phasenpräparat 7/7/7	Norethisteron	500 750 1000	35 35 35	8.65
Triodena®	3-Phasenpräparat 6/5/10	Gestoden	50 70 100	30 40 30	10.75
Valette®	1. Wahl bei Akne	Dienogest	2000	30	13.35
Vivelle®	3-Phasenpräparat 7/7/7	Norgestimat	180 215 250	35 35 35	11.90
Yasmin®		Drospirenon	3000	30	15.60
Yasminelle®		Drospirenon	3000	20	15.60
Evra®	Transdermal 3Pflaster 7 Tage	Norelgestromin	6000	60	18.25
Nuvaring®	Vaginalring	Etonogestrel	11700	2700	20.00
DepoCon®	3-Monatsspritze	MPA	150m g	--	13.75*
Implanon®	2-3 Jahre	Etonogestrel	68mg	--	223.85
Mirena®	Hormonspirale 5 Jahre	Levonorgestrel	52mg	--	204.00
Vikela®	Morning after Pill max 72h	Levonorgestrel	1500	--	13.00

Preisangabe für 3-Monatspackung Stand 2009 Liste durch laufende Neuerscheinungen unvollständig

Menstruationsverlegung

Vorverlegen: Ab 5. Zyklustag mindestens 8 Tage 3mal tgl. 1 Tablette Primosiston®
Vorzeitige Blutung beginnt 2-3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette.

Hinausschieben: 3mal tgl. 1 Tablette Primosiston nicht länger als 10-14 Tage,
beginnend ca. 3 Tage vor der erwarteten Menstruation. Blutung tritt 2-3
Tage nach Absetzen der Tabletten ein.

Vaginalsoor

Die Soorkolpitis soll örtlich behandelt werden. Topische Imidazol-Antimykotika wie Clotrimazol (Candibene®) erzielen Heilungsraten zwischen 85% und 90%. Unterschiede zwischen den einzelnen Azol-Abkömmlingen scheint es nicht zu geben. Vereinzelt werden Resistenzen auf Azole beobachtet. Alternativ dann örtlich Nystatin (Mycostatin Salbe®.) (Heilungsraten 75% bis 80%). Therapiedauer 5-7 Tage

Systemische Azol-Antimykotika wie Fluconazol wirken vergleichbar gut wie topische. Der Vorteil der einfacheren Anwendung ist gegen systemische Störeffekte abzuwägen. Gefürchtet sind vor allem Leberschäden: Ketoconazol wirkt bei einer von 10.000 bis 15.000 behandelten Frauen hepatotoxisch. Tödliches Organversagen kommt vor. Bei Fluconazol scheint die Rate etwas geringer. Weiters ist eine Verlängerung der PQ-Zeit und Interaktion mit zahlreichen anderen häufig verordneten Präparaten zu bedenken.

Medikamente in Schwangerschaft

- Kein Wirkstoff gilt als 100%ig sicher
- Indikation sehr streng stellen
- Nutzen und Risiko abschätzen
- Teilweise Unterschiede je nach Trimenon
- Schwangere auf Risiko hinweisen (inkl. Selbstmedikation)

Positivliste

- ✓ Hochdruck: Metoprolol
- ✓ Gestationsdiabetes: Insulin
- ✓ Thrombose: fraktionierte Heparine (NMH)
- ✓ Schilddrüsenhormonsubstitution: erhöhter Bedarf ca +30%
- ✓ Vaginalsoor: topische Antimykotika. Im ersten Trimenon nur Nystatin, danach auch Azole erlaubt
- ✓ Schmerzmittel: 1. Wahl: Paracetamol, 2. Wahl: ASS (nur bis 30.SSW), Tramadol, Morphin derivative
- ✓ Asthma: inhalative Glukokortikoide, inhalative β -Mimetika
- ✓ Hustenreiz: Codein
- ✓ Psychiatrie: Diazepam, Amytryptilin
- ✓ Erbrechen: Diphenhydramin (Dibondrin® Amp), Metoclopramid (beide KI 1. Trimenon, nicht stillen)
- ✓ Sodbrennen: Sucralfat, Rantidin (Strengste Indikationsstellung - ausgenommen Säureaspirationsprophylaxe bei Sectio)

Antibiotika

1. Wahl: Penizillin, Amoxicillin,
2. Reserve: Amoxicillin-Clavulansäure, Makrolide: Erythromycin, Josamycin (Empf. B. Toxoplasmose in der Grav.)
3. kein Hinweis auf teratogene Wirkung aber unzureichend belegt: Cefpodoxim (z.B. Biocef®)
4. nur bei vitaler Indikation: Fosfomycin

(Quelle:

http://www.sandoz.at/site2/de/Fachkreise/Antibiotika_Therapie_in_der_Schwangerschaft/content.shtml)

Impfungen in der Schwangerschaft

möglich/empfohlen	nur bei zwingender Indikation	noch keine Erfahrung	kontraindiziert
Influenza (empfohlen) DiTe-Anatoxal® (Diphtherie-Tetanus)	FSME Pneumo23®(Pneumokokken f.Erw.) Mencevax®(Meningokokken f Erw) Havrix® (Hepatitis A) Twinrix® (Hepatitis A+B) Hepatyrix® (Hepatitis A + Typh) Viatim® (Hepatitis A + Typh) Typherix® (Typhus) Dukoral® (Cholera) Stamaril® (Gelbfieber)	Engerix® (Hepatitis B) Vivotif® Kps. (Salmonella) Typhim® Vi Spritamp. (Salmonella) Varilix® (Varizellen) Gardasil®, Cervarix (HPV)	Revaxis® (di-Te-Polio) Repevax® (di-Te-Polio-Pertussis) Konzeptions-Schutz bis 3 Monate nach Impfung empfohlen: Varivax® (Varizellen) Priorix® (MMR)

(Quelle: Austria Codex 2007 Fachinformation)

Impfplan

Grundsätzlich sollte das Prinzip respektiert werden, dass jeder Eingriff, ob chirurgisch, medikamentös oder wie hier in Form einer Impfung erst dann indiziert ist, wenn auf Basis guter Evidenz feststeht, dass der Nutzen das Behandlungsrisiko übersteigt. Ist Nutzen oder Risiko nicht ausreichend gesichert und liegt keine zwingende Indikation vor, sollte mit Patienten bzw. Eltern ein aufklärendes Gespräch über den derzeitigen Wissenstand erfolgen, um den Betroffenen eine informierte Patienten-Entscheidung zu ermöglichen.

Die hier wiedergegebenen Tabellen listen in der 1. und 2. Spalte im Österreichischen Impfplan vorgesehene Impfungen und Intervalle auf, so wie sie vom obersten Sanitätsrat empfohlen werden. Viele Patienten sind durch die ständig steigende Zahl empfohlener Impfungen verunsichert, im ungünstigsten Falle reagieren sie mit kompletter Impfverweigerung, auch bei ihren Kindern. Den Mitgliedern des Impfausschusses werden z.T. Interessenskonflikte vorgeworfen. Um eine sachliche Beratung über den Stellenwert der einzelnen Impfungen zu ermöglichen haben wir in der Spalte 3 objektive Parameter wie NNT und NNH gegenüber gestellt, und versuchen Risikogruppen für die ein Nutzen zu erwarten ist zu definieren.

Mit * gekennzeichnete Impfungen werden im Anschluss an die Übersichtstabellen noch kurz erörtert, umfangreichere Informationen finden Sie im Online-Skriptum.



Es vergeht kaum ein Tag in der AM-Praxis, an dem nicht ein Patient mit seinem Impfpass, oder meist den Impfpass der ganzen Familie in die Praxis kommt, und wissen möchte, welche Impfungen als nächstes fällig sind. Die Überprüfung des Impfstatus ist auch ein Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung. Unter Zuhilfenahme der folgenden Tabellen sollen sie in der Lage sein eine Impfberatung durchzuführen, machen Sie sich damit vertraut!

Säuglinge und Kleinkinder

Impfstoff	Intervall laut Impfplan	Nutzen-Risiko Bewertung, Anmerkungen
Rotavirus Schluckimpfung* (Lebend-Impfstoff)	Ab 6 Wochen Rotarix® 2 Dosen Rotateq® 3 Dosen im Abstand von mindestens 4 Wochen. Impfserie bis zum Alter von 24 Wochen abschließen.	schwere Gastroenteritis stationäre Behandlung ARR 0,5% NNT: 200 Gesamtmortalität: keine Reduktion NW: Fieber, Durchfall Der geringe Nutzen steht vielen offenen Fragen gegenüber. Keine zwingende Indikation
Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Hämophilus B*, Hepatitis B 6-fach Impfstoff: Infanrix hexa®	1. Teilimpfung 3. Monat 2. Teilimpfung 5. Monat 3. Teilimpfung 7. Monat 4. Teilimpfung im 2. Lj.	
Pneumokokken Prevenar® Konjugatimpfstoff*	1. Teilimpfung 3. Monat 2. Teilimpfung 5. Monat 3. Teilimpfung 7. Monat 4. Teilimpfung im 2. Lj.	Vermehrte Fieberreaktionen bei gleichzeitiger Gabe hexavalenter Impfstoffe. Invasive Pneumokokkenerkrankungen unter 2a: Kontrollgruppe: 145 / 100.000 Interventionsgruppe: 16/100.000 Effektivität: 89% (95%CI 73,7-95,8%) NNT: invasive Pneumokokkeninfektion NNT: 386 Schwerhörigkeit, Epilepsie, Lähmung NNT: 2600 Verhütung Todesfall NNT: ca 8000 NNH: genaue Angaben schwierig, Impfstoff in allen Studien kombiniert mit mehreren anderen gegeben, in Anbetracht der eher niedrigen NNT positive Nutzen/Risikobilanz zu erhoffen.
Masern, Mumps, Röteln Priorix® (Lebend-Impfstoff)	2 Impfungen im 2. Lebensjahr idealer Abstand ca. 3 Monate	Laut Austria-Kodex 1. Impfung mit 14 Monaten 2. Impfung 6. Lj Die zweimalige Immunisierung ist bereits im 2. Lebensjahr anzustreben, bei Kindern die bisher nur eine Impfung erhielten, soll im Schulalter die 2. Impfung nachgeholt werden. Durch Wegfall der Boosterung durch das Wildvirus nach Durchimpfung aller Jahrgänge ist derzeit noch unklar, wie lange der Impfschutz anhalten wird.

Säuglinge und Kleinkinder zusätzlich bei Indikation empfohlen

Impfung / Indikation	Intervall	Nutzen-Risiko Bewertung, Anmerkungen
Meningokokken C Mencevac® Vor Eintritt in eine Gemeinschaftswohn-einrichtung, und Gruppen-(Schul)veranstaltungen in Ländern mit erhöhtem Infektionsrisiko	Beginn ab 2. Monat 2 Impfungen Mindest-Abstand 1 Monat	Inzidenz: Spanien ca. 7 / 100.000 jährlich Großbritannien ca. 3 / 100.000 jährlich BRD ca. 0.25 / 100.000 jährlich NNT bei in Österreich lebenden Kindern: Krankheitsfall NNT: 30.000 Spätfolgen NNT: 200.000 Todesfall: 400.000 NNH: da es keine prospektiven Studien gibt sind dazu keine exakten Angaben möglich. Fazit: in Österreich nicht zwingend bei Auslandschuljahr z.B. in Spanien ratsam
Influenza* Im Prinzip für alle Kinder, besonders chronisch kranke und Kinder mit Herzkranken Senioren in der Familie	6-36 Monate 2 x 0,25ml 3-8 Jahre 2x0,5ml bei Erstimpfung im Abstand von 1 Monat >8 Jahre 0,5ml jährlich	Influenza-Todesfall NNT: Jugendliche NNT ca. 4.400.000 >70a NNT ca. 3.300 NNH: Guillain-Barre-Syndrom (GBS) reversibel NNH : ca. 100.000 tödlich NNH: ca. 1.000.000 Fazit: kein belegter Nutzen bei gesunden Kindern
Varizellen* (Lebendimpfstoff) Varivax® Varilrix® generell empfohlen, derzeit vom Impfausschuss keine Zielgruppe festgelegt, jedenfalls alle ungeimpften 9-17-Jährigen ohne Varizellenanamnese	Ab 9. Lebensmonat 2 Teilimpfungen Mindestabstand 6 Wochen	Unseres Erachtens zweckmäßig: bei negativer Varizellenanamnese oder bei negativer Serologie: • Kinder mit Leukämie oder Malignomen unter Berücksichtigung der Immunitätslage für eine Lebendimpfung (z.B. im Therapie-Intervall, mit > 1.200/µl Lymphozyten). • Kinder bei asymptomatischer HIV-Infektion • vor Organtransplantation, • bei schwerer Niereninsuffizienz,
FSME*	Ab 12. Lebensmonat Grundimmunisierung Auffrischung nach 1 Mo Auffrischung nach 1 Jahr alle 10 Jahre *	Herstellerangabe: Auffrischung alle 3 Jahre, Österr. Impfplan: <60 a alle 5 Jahre Eidgenössische Kommission für Impffragen: Boosterimpfungen alle 10 Jahre Fazit: bei 10 Jahresintervallen scheint das Impfrisiko etwas kleiner als das Erkrankungsrisiko
Hepatitis A* Havrix® Impfausschuss: „für alle Kleinkinder vor Eintritt in Gemeinschaftseinrichtungen angeraten“	Ab 12. Lebensmonat Grundimmunisierung Auffrischung nach 1 Mo Auffrischung nach 1 Jahr alle 10 Jahre *	Die Erkrankung verläuft bei Gesunden harmlos In Südländischen Ländern wie Spanien oder Portugal kommt es bis zum 6. Lj. bei 95% der Kinder zu einer stillen Immunisierung ohne Hepatitis Risiko einer reisebedingten Hepatitis A 0,01% NNT: 10.000 NNH: tödlich >40.000 ? Schwere systemische Störwirkungen wie Polyradikulitis sind selten. Fazit: Indikationsimpfung nur für wenige Personen, für gesunde Kinder nicht zwingend erforderlich

Erwachsene

Impfstoff	Intervall	Nutzen-Risiko Bewertung
Diphtherie-Tetanus-Polio Revaxis®	< 50a alle 10 Jahre >50a alle 5 Jahre	empfehlenswert
Pertussis* Repevax® 4-fach Kombination (Adsorbat) Di-Te-Poli-Pertussis	Ab 5. Lj < 50a alle 10 Jahre >50a alle 5 Jahre	Die azellulären Impfstoffe werden besser vertragen als die früheren Ganzzell-Vakzine. Klinisch wegen geringer Pertussis-Inzidenz kein wesentlicher Unterschied zwischen Impfgruppe und Kontrolle
Influenza*	Jährlich ab vollendetem 1. Lj.	Influenza-Todesfall NNT: Jugendliche NNT ca. 4.400.000 >70a NNT ca. 3.300 NNH: Guillain-Barre-Syndrom (GBS) reversibel NNH : ca. 100.000 tödlich NNH: ca.1.000.000 Bei Nichtrisikopatienten ist das Krankheitsrisiko vergleichbar groß wie das Impfrisiko, zur Verhütung von Arbeitsausfällen, insbesondere bei Schlüsselpersonal, sinnvoll. Dringen anzuraten für Medizinberufe und Risikopatienten: Senioren >65a, Z.n. Myokardinfarkt Diabetiker, COPD Schwangere
Hepatitis A* Havrix®	1. Grundimmunisierung 2. Auffrischung nach 1 Mo 3. Auffrischung nach 1 Jahr 4. alle 10 Jahre *	Die Erkrankung verläuft bei Gesunden harmlos Risiko einer reisebedingten Hepatitis A 0,01% NNT: 10.000 NNH: tödliche ImpfnW: >40.000? Schwere systemische Störwirkungen wie Polyradikulitis sind selten Fazit: Indikationsimpfung nur für wenige Personen angezeigt (z.B. Rucksacktouristen auf Trekking in Endemiegebieten; a-t 7 [1992], 70)
Hepatitis-B Engerix B®	Grundimmunisierung Auffrischung nach 1 Mo Auffrischung nach 1 Jahr alle 10 Jahre *	Hauptsächlich sexuelle Übertragung Generelle Immunisierung umstritten, im Zuge der 6-fach Säuglingsimpfung pragmatisch aber vertretbar. Empfehlenswert: medizinisches Personal, Polizei, Justizwache und Sextouristen
Impfstoff	Intervall	Nutzen-Risiko Bewertung
Varizellen*	2mal 0,5 ml im Abstand von	Unseres Erachtens nur zweckmäßig:

(Lebendimpfstoff) Varivax® Varilrix®	4-8 Wochen.	bei negativer Varizellenanamnese oder bei negativer Serologie: • Frauen im gebärfähigen Alter 3 Monate vor einer Gravidität • bei geplanter Immunsuppression wegen schwerer Autoimmunerkrankung • vor Organtransplantation, • bei schwerer Niereninsuffizienz, • Krankenhauspersonal und Betreuungspersonen von Kindern in Einrichtungen zur Betreuung von Schwangeren und Immundefizienten und die im gemeinsamen Haushalt lebenden Personen, • Personal für humanitäre Einsätze
Masern-Mumps-Röteln	2 Impfungen im Abstand von mind. 4 Wochen, ideal 3 Monate	Erwachsene die keine Immunität gegen MMR besitzen (Serologie), Kinder und Jugendliche die nur eine Grundimmunisierung im 2. Lj. erhielten
HPV* Gardasil® rekombiniertes HPV Typ 6,11,16,18 Impfausschuss: „Impfung von Personen beiderlei Geschlechts“	3 Teilimpfungen möglichst vor Eintritt in das sexuell aktive Alter	Nutzen nur vor Eintritt einer HPV-Infektion. Studien belegen keine harten klinischen Endpunkte, Rückgang CIN 2 als Surrogatparameter: -38% Viele offene Fragen: Replacement, keine harte Endpunkte Fazit: Datenlage dzt. unzureichend, Safer Sex und PAP-Screening Methode der 1.Wahl

Influenza

1. Bei Jugendlichen ist Impf- und Erkrankungsrisiko etwa gleich groß, somit ist sie zumindest nicht schädlich. Ein Argument gegen die Influenzaimpfung von Kindern und Jugendlichen ist, dass es das Phänomen der "original antigenic sin" gibt. Das bedeutet, dass bei einem Antigen-shift das Ansprechen des Immunsystems deutlich schlechter ist als bei der Erstimpfung. Je früher man zu impfen beginnt, desto größer ist daher die Wahrscheinlichkeit, dass der Impfling einen Antigenic Shift - oder sogar zwei - erlebt, und damit bei Impfungen mit dem neuen Typ der Impfschutz schlechter ausfällt. Daher scheint es besser, die Influenza-Impfung erst bei Senioren zu beginnen, außer es handelt sich um Patienten mit erhöhtem Risiko.
2. Bei Senioren rechnet man realistisch mit einem Influenza-bedingten Sterbefall jährlich je 3000, damit ist das Sterberisiko in dieser Alterststufe deutlich höher als das Impfrisiko, somit ergibt sich eine positive Bilanz.
3. Ebenfalls profitieren Patienten mit COPD, Diabetes und Z.n. Myokardinfarkt von einer Influenzaimpfung.
4. Schwangeren wird die Impfung empfohlen.
5. Die Sterblichkeit in Altersheimen und geriatrischen Krankenhäusern lässt sich durch Impfung von Pflegepersonal und Ärzten senken.
6. Kein Benefit wurde bei Asthma gefunden.

Rotavirus

Seit 2006 ist die Rotavirus Schluckimpfung für Säuglinge im Österreichischen Impfplan vorgesehen. Die Säuglingssterblichkeit an Gastroenteritis ist in Österreich sehr niedrig. Die Impfung verringert im ersten Lebensjahr die Hospitalisierungsrate um 0.5% ARR hat aber keinen Einfluss auf die Gesamt-Mortalität. 95% aller Kinder erwerben bis zum 5. Lebensjahr eine natürliche Immunität gegen Rotaviren, in den meisten Fällen verläuft die Erkrankung harmlos. Fragen zur Sicherheit und Wirk-Dauer des Impfstoffes bleiben offen. Insbesondere gibt es Bedenken gegen Lebendimpfungen in den ersten Lebensmonaten. Bei Rotavirus-Impfung nach dem 3. Lebensmonat ist aber ein Anstieg der Darminvaginationen wie bei dem 1999 zurückgezogenen Vorläufer-Impfstoff Rotashield® zu befürchten. Details im Onlineskriptum

Varizellen

Windpocken (Varizellen) sind eine üblicherweise im Kindesalter auftretende, in der Regel harmlos verlaufende Viruserkrankung. Mit der Impfung (VARILRIX, VARIVAX) lässt sich die Erkrankungszahl deutlich senken oder der Verlauf mildern. Ein Einfluss auf die Häufigkeit von Krankenhausbehandlungen und Todesfällen ist jedoch nicht belegt. Ebenfalls ungeklärt sind die Folgen einer verbreiteten Impfung für Ungeimpfte: Der Infektionszeitpunkt könnte sich auf das Erwachsenenalter verschieben, mit dem Risiko einer höheren Komplikationsrate. Bereits Infizierte könnten vermehrt an Herpes zoster erkranken, da ihre Immunität nicht mehr durch Wildvirus geboostert wird. (a-t 2004; 35: 80-1)

1995 wurde in den USA ein generelles VZV-Impfprogramm eingeführt. In der Folge wurden Impfdurchbrüche festgestellt. Es wird angenommen, dass eine geringere Prävalenz von Wildtyp VZV (verantwortlich für fehlende natürliche externe Boosterung der Immunität) oder eine zu geringe Immunantwort auf die Impfung für die zurückgehende Immunität verantwortlich sind. Die Impfung sollte daher weiterhin Risikogruppen vorbehalten bleiben.

FSME

Prolog

Das Risiko, an einer FSME zu erkranken, ist klein: Jährlich werden in Österreich etwa 80 Fälle registriert; die Mortalität beträgt ca. 1 %. Die relativ niedrige Erkrankungsrate steht in Zusammenhang mit der hohen Durchimpfungsrate von 85 %. Wie bei jeder Behandlung/Untersuchung sind natürlich auch hier die Risiken der Behandlung und die einer Erkrankung gegeneinander abzuwägen, was ein umfassendes Hintergrundwissen voraussetzt. Zu bedenken ist etwa:

- Ohne Impfschutz wären in Österreich jährlich ca. 7 Todesfälle zu erwarten. Bei Einhaltung der empfohlenen Impfintervalle von 5 Jahren (bzw. 3 Jahren bei über 60-Jährigen) sind nach 3 Grundimmunisierungen jährlich rund 2.000.00 Auffrischungsimpfungen notwendig.
- Schätzungen zufolge ist auf 1 Million FSME-Impfungen ein tödlich verlaufendes Guillain-Barre-Syndrom möglich, das würde etwa 2 Impftote gegenüber 7 FSME-Opfern bedeuten (Naturgemäß sind Angaben in dieser Größenordnung mit hoher Ungenauigkeit behaftet.).
- Das eidgenössische Bundesamt für Gesundheit empfiehlt auf Grund von Antikörperbestimmungen altersunabhängig Auffrischungsimpfungen nur alle 10 Jahre. Durch die geringere Zahl an Impfungen würden die Kosten für die Patienten, die Zuschüsse der Krankenkassen und die Zahl von Nebenwirkungen deutlich sinken, naturgemäß nicht zur Freude der Hersteller.

Hintergrundinformation: Die Geschichte der FSME-Impfung in Österreich

Christian Kunz (* 13. 10. 1927 in Linz) ist ein österreichischer Virologe und Entwickler eines Impfstoffes gegen die "Zeckenkrankheit", die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). Kunz absolvierte ein Medizinstudium in Innsbruck und Wien, promovierte 1954 und trat in das Hygiene-Institut der Universität Wien ein. 1957 hielt er sich zu Studienzwecken in Freiburg, Tübingen und Marburg auf, 1961/62 an den Rockefeller Laboratories in New York. 1971 wurde er ordentlicher Professor und Leiter des neu gegründeten Virologie-Instituts in Wien. 1996 emeritierte Kunz. In der Zeit von 1971 bis 1973 entwickelte er mit seinem Team einen FSME-Impfstoff, den er mit der Firma Immuno AG 1976 auf den Markt brachte. Kunz selber gründete dieses Unternehmen, das ab 1976 jenen Impfstoff industriell herstellte, mit dem von nun an geimpft wurde – anfangs nur Forstarbeiter. Ende der 1990-er Jahre übernahm Baxter International, ein US-amerikanischer Pharmakonzern, die Firma Immuno. 2001 wurde der Impfstoff TicoVac von Baxter aufgrund vermehrter Fieberanstiege und Fieberkrämpfe bei Kindern vom Markt genommen, woraufhin für kurze Zeit keine Impfung zur Verfügung stand. Kunz war zudem jahrelang Mitglied des Impfausschusses des obersten Sanitätsrates in Österreich.

Quelle: http://de.wikipedia.org/wiki/Christian_Kunz

Interessenskonflikt?

Das Arzneitelegramm bewertete diese einzigartige Situation schon 1991 sehr kritisch: „**Wie sich der Erfinder des FSME-Impfstoffes selber kontrolliert: Der Leiter des Wiener Institutes für Virologie bezieht als Erfinder des Impfstoffes FSME-Immuno nicht nur Tantiemen von der österreichischen Pharmafirma Immuno. Er kontrolliert auch im**

eigenen Institut die Nebenwirkungen. Der Interessenskonflikt Lizenzgeber und Kontrolleur in Personalunion wird noch weiter verschärft, indem dieselbe Person auch im obersten Sanitätsrat das Gesundheitsministerium in Impffragen berät.“

1995 führte dies auch zu einer dringlichen Anfrage im Parlament. Lange beschwichtigte das Gesundheitsministerium, räumte aber eine schiefe Optik ein. Bei der Einführung des Rotavirus-Impfstoffes stellt der Sektionschef von Gesundheitsministerin Rauch-Kallat, Dr. Martin Auer, den Mitgliedern des Impfausschusses erstmals mit den Worten „mit dem Leichentuch lassen wir uns von niemandem drohen“ die Rute ins Fenster und verlangt von allen eine schriftliche Erklärung über Interessenskonflikte. Ende 2010 kommt es endlich zu einer längst überfälligen Maßnahme.

Was wird aus dem Impfausschuss?

Österreich verfügt derzeit über kein beratendes Impfexpertengremium.

Eine Reihe federführender heimischer Impfexperten sind im neu bestellten Obersten Sanitätsrat (OSR) nicht mehr vertreten – ein Umstand, der zu heftigen Spekulationen führt. Der Impfausschuss, ein beratendes Gremium innerhalb des OSR, wird vom Gesundheitsminister für eine bestimmte Zeit bestellt. Die Periode ist mit 31. 12. 2010 ausgelaufen. Zum Jahreswechsel wurden die Mitglieder erstmals nicht wie bisher in einem Brief für die nächste Funktionsperiode eingeladen, ihre Expertise einzubringen. Von einer „entmachteten Impffobby“ und „atmosphärischen Missstimmungen“ oder „Kontakten zur Impfindustrie“ ist in den Medien die Rede. Dr. Pamela Rendi-Wagner, bisher Mitarbeiterin des Instituts für Tropenmedizin der UNI Wien, wird mit März dieses Jahres die neue Leitung „Öffentlicher Gesundheitsdienst und medizinische Angelegenheiten“ übernehmen.

Quelle: Springer-Medizin, 22. Februar 2011

Lesen Sie zu Dr. Rendi-Wagner auch den Absatz „MS und Impfungen“ am Ende des Artikels.

FSME-Epidemiologie

Das Vorkommen des FSME-Virus ist an so genannte Naturherde gebunden, in denen das Virus zwischen Wirtstieren (Kleinsäugetern) und Zecken zirkuliert. Die Prävalenz infizierter Zecken variiert in Europa zwischen 0,5 und 5 %. Die Infektion des Menschen erfolgt hauptsächlich in den Frühlings- und Herbstmonaten durch den Biss einer Zecke beim Aufenthalt im Freien. Vor der Einführung der FSME-Impfung in Österreich in den 1980-er Jahren gab es z.B. 1979 677 FSME-Erkrankungen. Mit dem Anstieg der Durchimpfungsrate sank die Erkrankungshäufigkeit.

Altersverteilung der FSME-Erkrankungsfälle

	0-6	7-14	15-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	> 80	Ges.
2001	0	1	0	2	8	12	6	15	10	0	54
2002	2	2	2	0	10	13	13	12	6	0	60
2003	1	2	2	4	15	13	15	14	16	0	82
2004	3	0	1	2	7	11	11	10	9	0	54
2005	4	3	1	8	10	13	15	27	17	2	100
2006	3	1	0	8	9	12	13	27	11	0	84
2007	2	0	3	6	5	6	9	12	2	1	46
2008	1	2	2	3	8	14	24	21	10	1	86
2009	2	5	0	2	6	16	21	17	8	2	79
2010	1	2	1	1	4	13	17	14	8	2	63

Quelle: www.zecken.at - ein Projekt der ARGE Gesundheitsvorsorge, powered by Baxter

Anmerkung: Das Bundesministerium für Gesundheit listet in den jeweiligen Jahrbüchern der Gesundheitsstatistik für 2008 65 und für 2009 57 Fälle von FSME auf.

Nach milden Wintern steigt die Zahl der Erkrankungen: 1992 wurden 84 Erkrankungsfälle registriert, nach dem milden Winter 1994 stieg die Zahl auf 178. Es besteht ein regional unterschiedliches Erkrankungsrisiko:

FSME-Erkrankungsfälle in Österreich pro Bundesland

	WIEN	NÖ	OÖ	BGLD	STMK	KTN	SBG	TIR	VBG	Ges.
2001	0	8	13	0	16	3	6	7	1	54
2002	2	6	16	2	24	4	3	2	1	60
2003	1	4	14	8	28	11	5	7	0	82
2004	3	5	15	3	14	8	2	4	0	54
2005	5	7	22	3	25	5	13	19	1	100
2006	3	7	22	0	25	6	4	16	1	84
2007	1	5	13	1	8	5	4	9	0	46
2008	2	3	14	1	17	17	4	20	8	86
2009	3	4	22	3	17	12	3	11	4	79
2010	1	7	19	1	15	3	3	10	4	63

Quelle: www.zecken.at - ein Projekt der ARGE Gesundheitsvorsorge, powered by Baxter

„2007 zeigte die FSME-Bundesländer-Verteilung ein neues Bild. Erstmals wurden die meisten Fälle nicht wie bisher üblich in der Steiermark (8 Fälle), sondern in Oberösterreich mit 13

Fällen registriert. Auch Tirol liegt wie in den vergangenen Jahren mit 9 Erkrankungsfällen im FSME-Spitzenfeld“, so Univ.-Prof. Dr. F. X. Heinz, Vorstand des Klinischen Instituts für Virologie der Medizinischen Universität Wien. (Quelle: universimed)

Mortalität

Todesfälle treten nur in etwa 1 % der Fälle auf. So verzeichnete das Institut für Virologie der Medizinischen Universität Wien 2008 2 Todesfälle, 2009 2 Todesfälle (davon ein Impfdurchbruch), 2010 1 Todesfall. Zuvor waren für 2005 2 und für 2001 2 Todesfälle gemeldet worden.

Das ergäbe etwa 1 Todesopfer/Jahr und 8 Millionen Einwohner; diese Zahl korreliert mit der Häufigkeit von 1 % der Erkrankungsfälle. Dabei muss berücksichtigt werden, dass etwa 85 % der Österreicher durch die Impfung geschützt sind. Ohne Schutzimpfung wäre demnach mit 7 Todesfällen pro Jahr zu rechnen.

Symptomatik

Nicht jeder Stich einer infizierten Zecke führt zu einer symptomatischen Infektion. Nach erfolgter Infektion treten bei ca. 30 % der Infizierten Krankheitserscheinungen auf, die meist nur mild verlaufen. Wenn Symptome auftreten, verläuft die FSME typischerweise biphasisch, wobei es nach einer 1- bis 2-wöchigen Inkubationszeit zu uncharakteristischen grippalen Symptomen, wie Fieber, Muskel- und Gliederschmerzen, kommt. Nach einem symptomfreien Intervall von 8 Tagen präsentieren sich die Patienten mit hohem Fieber und Kopfschmerzen. In 20–30 % der Fälle werden meningoenzephalitische Symptome beobachtet; vor allem bei älteren Patienten kann sich zusätzlich eine Myelitis entwickeln. Anhaltende neurologische und neuropsychiatrische Symptome für mehrere Monate sind dann häufig.

Diagnostik

Die Routinediagnostik der FSME besteht im Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern mittels ELISA aus dem Serum. Beweisend ist der 4-fache Titeranstieg nach 2 Wochen. Der direkte Virusnachweis mit RT-PCR ist in der Frühdiagnostik und nach einer kurz zuvor erfolgten Impfung hilfreich.

Therapie

Eine kausale Therapie der FSME gibt es nicht; das spezifische Immunglobulin wurde aufgrund von besonders schwer verlaufenden Fällen nach passiver Immunisierung vom Markt genommen. Die Behandlung erfolgt rein symptomatisch.

Prognose

Bei 5–15 % der Erkrankten kommt es nach einem beschwerdefreien Zeitraum zum Befall des zentralen Nervensystems mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Lichtscheu, Schwindel, Konzentrations- oder Gehstörungen. Diese können Wochen bis Monate andauern. Bei einem Teil der Patienten können Lähmungen der Arme, Beine oder Gesichtsnerven auftreten und zu bleibenden Behinderungen führen. Häufig kommt es jedoch selbst nach schweren Verläufen – die fast nur bei Erwachsenen beobachtet werden – zur völligen Heilung. In zirka 1 % der Fälle mit neurologischen Symptomen führt die Krankheit zum Tod.

Prophylaxe

Der wirksamste Schutz vor einer FSME-Infektion ist die Impfung. Der Impfstoff enthält inaktiviertes, hochgereinigtes Virus des europäischen Subtyps. (1) Im Gegensatz zu Erkrankungen, die von Mensch zu Mensch übertragen werden (wie z.B. Polio), gibt es bei FSME keine „Herdenimmunität“, die Ungeimpften haben somit das gleich große Erkrankungsrisiko wie vor Einführung der Impfung.

CAVE

© 2007 arznei-telegramm:

„Kinder sind nur minimal durch FSME gefährdet, obwohl sie - abgesehen von Kleinkindern - wahrscheinlich häufiger Kontakt mit Zecken haben als Erwachsene. Der Grund ... dürfte darin liegen, dass die Rate klinisch manifester Infektionen im Kindes- und Jugendalter noch geringer ist als bei Erwachsenen.“ (Jilg, W.: internist. prax. 2007; 47: 283-91) Bleibende neurologische Schäden sind bei Kindern eine „Rarität“, (a-t 2002; 33: 27), Impfstoff-Unverträglichkeiten jedoch sehr häufig: 28 % der Ein- bis Zweijährigen bzw. 7 % der Drei- bis Fünfjährigen reagieren auf FSME-Immun Junior mit Fieber von 38–39° Celsius, 3 % bzw. 0,6 % mit Temperaturen von 39,1–40° C (Baxter: Fachinformation FSME-IMMUN JUNIOR, Stand Mai 2009). Kopfschmerzen sind sehr häufig. Nervenentzündungen, Enzephalitis u.a. kommen vor. Die Impfung von Kindern gegen FSME erscheint uns hierzulande in der Regel entbehrlich.

FSME-Impfung

Dosierung und Impfintervalle (lt. Empfehlung Österreichischer Impfausschuss)

- Grundimmunisierung: Erwachsene 0,5 ml, Kinder unter 12 Jahren 0,25 ml
- 1. Teilimpfung
- 2. Teilimpfung nach 1–3 Monaten,
- 3. Teilimmunisierung nach 9–12 Monaten
- Auffrischungsimpfung alle 5 Jahre, für Personen über 60 Jahren alle 3 Jahre

Für ältere Personen (über 60) und Immungeschwächte wird 4 Wochen nach der 2. Teilimpfung eine Antikörperbestimmung und allenfalls eine 4. Teilimpfung empfohlen.

(Quelle: Austria-Codex Fachinformation)

Die **Eidgenössische Kommission für Impffragen** (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) haben die Empfehlungen zur Impfung gegen Zeckenzephalitis überprüft:

„Die FSME-Impfung wird neu allen Erwachsenen und Kindern (im allgemeinen ab 6 Jahren), die in einem Endemiegebiet wohnen, empfohlen. Die Primovakzination erfordert 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 1–3 und 9–12 Monate. **Boosterimpfungen werden nur noch alle 10 Jahre empfohlen.**“

In der Schweiz sind für Erwachsene und Kinder (halbe Antigenmenge) je zwei FSME-Impfstoffe zugelassen: Encepur® N (≥12 Jahre), respektive Encepur® N Kinder (1–11 Jahre) sowie FSME-Immun® CC (≥16 Jahre), respektive FSME-Immun® Junior (1–15 Jahre). Laut dem Infovac Bulletin Nr. 2/2006 enthalten die Impfstoffe identische Antigene und sind somit austauschbar.

Impfrisiko

Wie bei jeder Behandlung/Untersuchung sind die Risiken genau abzuwägen: Impfrisiko gegen Erkrankungsrisiko. Die Impfrisiken werden je nach Standpunkt unterschiedlich beurteilt:

Prof. Roggendorf vom Institut für Virologie der Universität Essen schätzt 1994 eine Impffolge

mit neurologischer Symptomatik auf 1 Million verabreichte Impfdosen. (Roggendorf, M., P. Lenz ellipse 11:2 199, 33)

Das Arzneitelegramm hält dem entgegen: Nur 10 % der Nebenwirkungen werden gemeldet, mehr als 80 % der gemeldeten Verdachtsfälle werden nicht begutachtet, die Berechnung nach Impfdosen statt nach Zahl der Geimpften schön die Statistik nochmals um den Faktor 3, daraus errechnet das AT eine ernst zu nehmende NW auf 5.000 Impflinge. (Arzneitelegramm 5/95, 54)

Nebenwirkungen

(aus Austria Codex-Fachinformation FSME-Immun Baxter)

Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle > 10 %

Paraesthesien, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber bis 38,5° 1–10 %

Übelkeit 0,1–1 % Enzephalomyeloradikulitis, capillary leak Syndrom, Guillain-Barre-Syndrom < 0,1 %

Das seltene Guillain-Barre-Syndrom ereignet sich Schätzungen zu Folge etwa 1x je 100.000 Impfungen, in 9 von 10 Fällen ist es reversibel, somit errechnet sich 1 Todesfall auf eine Million Impfdosen.

Unklar ist, ob die FSME-Impfung bei bestehender Enzephalitis disseminata einen Schub auslösen kann.

Bei errechneten ca. 3 Millionen Impfdosen/Jahr ergeben sich etwa 3 tödliche neurologische Impf-Folgen. Dem stünden rein rechnerisch ohne FSME-Impfung jährlich ca. 7 Todesfälle durch die Erkrankung gegenüber. Inzidenzdaten dieser Größenordnung sind naturgemäß ungenau. Mittlerweile gibt es eine Schweizer Leitlinie, die nur mehr 10 Jahres-Intervalle vorsieht; neben der Kostenreduktion verringert sich das Impfrisiko dadurch um den Faktor 3,3 auf 1 Impftoten/Jahr.

Registrierte Nebenwirkungen per 31. 03. 2011 – © 2011 arznei-telegramm NETZWERK-UAW-Datenbank:

Grafik: uaw – pdf

Impfungen & multiple Sklerose

Bei MS-Patienten herrscht große Verunsicherung, welche Impfungen sie machen sollen. Wir haben versucht, evidenzbasierte Antworten zu finden. Hier das Resultat unserer Recherchen.

Tipp: Lesen Sie auch Angaben über p bzw. CI genau und kritisch!

Pamela Rendy-Wagner* vom Wiener Tropen-Institut schreibt 2004 im „Journal of Travel Medicine“, Vol. 11 N.5 (ins Deutsche übersetzt):

„Jedenfalls haben aktuelle Studien glaubhaft bestätigt, dass es kein erhöhtes Risiko für einen MS-Schub nach FSME-Impfung bei Patienten mit multipler Sklerose gibt.“

Dazu nennt sie zwei Quellen:

1.) Eine Arbeitsgruppe um Ulf Baumhackl (Baumhackl U, Franta C, Retzl J, et al. A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in Patients with multiple sclerosis. Vaccine 2003;21:S1/56-S1/61), Neurologische Abteilung LKH St. Pölten, hat untersucht, ob bei MS-Patienten nach einer FSME- Impfung im MRT neue MS-typische Läsionen auftreten. 15 MS-Patienten wurden geimpft und mit 15 MS-Patienten ohne Impfung verglichen. Im Abstrakt fanden wir dieses Resultat:

“No association was seen between TBE vaccination and MRI dedected disease activity, clinical relapse or disease progression of MS.”

Die Autoren beschreiben das Studiendesign: In einer Zeitspanne von 5–6 Wochen nach

Impfung bilden sich Antikörper, in diesem Zeitraum wäre das größte Risiko für einen MS-Schub zu erwarten. Es wurde sowohl eine Auszählung und Volumensbestimmung der MS-Herde im MRT, als auch eine klinische Untersuchung zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zum Vorbefund durchgeführt. MRT-Veränderungen sind zwar nur ein Surrogatparameter, aber dem MRT wird eine 10x höhere Sensitivität im Vergleich zum neurologischen Status zugeschrieben. Die Verfasser machen folgende statistischen Angaben: Nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 42 +/- 5 Tagen fanden die Autoren in der FSME-Impfgruppe in der klinischen Beurteilung bei 2 Patienten Zeichen eines Schubes, in der Kontrollgruppe fanden sich 3 Patienten mit klinischer Verschlechterung. Im MRT fanden sich in der Interventionsgruppe bei zwei Patienten neue Herde, in der Kontrollgruppe waren es vier. „The relative risk of relapse was 0,67 (95 % CI from 0,13–3,38), showing no statistical difference between the study groups. The changes in EDSS scores were not clinically relevant and not significantly different between the groups ($p > 0.1$).“

2.) Die „Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group“ (Confavreux C.), veröffentlicht 2001 im NEJM (Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. Vaccination and the risk of relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med 2001; 344: 319-326):

Retrospektiv wurde die Häufigkeit von MS-Schüben mit vorangegangenen Impfungen korreliert. 643 MS-Patienten mit Schüben wurden erfasst. 15 % davon ($n = 96$) hatten eine Impfung erhalten. Es wurde die Häufigkeit von Schüben im Zeitraum von 2 Monaten nach einer Impfung (2,3 %) mit der Häufigkeit in 2 Monaten vor der Impfung (2,8–4 %) verglichen.

„RESULTS: ...There was no increase in the specific risk of relapse associated with tetanus, hepatitis B or influenza vaccination ... CONCLUSIONS: Vaccination does not appear to increase the short-term risk of relapse in multiple sclerosis.“

Das Abstrakt nennt folgende statistischen Daten: RRR 0,71 (95 % CI 0,4–1,25), p wird nicht angegeben.

Zum Thema MS und Impfungen fanden wir einen weiteren Artikel, erschienen im Mai 2004 in Neurology®. Es handelt sich um eine prospektive Studie der Harvard School of Public Health (Hernan M, Jick S, Olek M, et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. Neurology 2004;63:838-842). Untersucht wurde die Risikoerhöhung für einen MS-Schub nach Impfung mit rekombinatem Hepatitis B-Impfstoff. Influenza und Tetanus-Impfungen wurden miteingefasst:

„RESULTS: The Analyses include 163 cases of MS and 1,604 controls. The OR of MS (Anm.: nach Hepatitis B) vaccination compared to no vaccination was 3,1 (95 % CI 1,5–6,3) No increased risk of MS was associated with tetanus and influenza vaccinations.“

Schlussfolgerung

„Traue keiner Studie...“, bei der du den Statistikteil nicht selbst gelesen hast! ☺

Influenza- und Tetanusimpfung scheinen auf Grund der signifikanten Daten einer prospektiven Studie unbedenklich.

Mit nur 15 Fällen ist die St. Pöltener Arbeit „underpowered“ ($P > 0.1$), das Resultat nicht signifikant (95 % CI 0,13–3,38); die Autoren begründen die kleine Fallzahl: „Um das mögliche Risiko einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs zu minimieren, wurde eine kleine Probenzahl gewählt.“

Die zweite von Rendy-Wagner* zitierte Arbeit über die Unbedenklichkeit der FSME-Impfung bei Multipler Sklerose hat die FSME-Impfung gar nicht geprüft!!! Überdies ist auch dieses Resultat, genau wie die als Beweis zitierte Arbeit von Baumhackl, nicht signifikant (95 % CI 0,4–1,25).

Die Aussage zu Hepatitis B wurde inzwischen durch die prospektive und damit methodisch aussagekräftigere Bostoner Arbeit falsifiziert.

Für FSME ist damit die Datenlage derzeit nicht ausreichend, eine Impfung sollte nur bei zwingender Indikation erfolgen; die Hepatitis B-Impfung ist wegen des dreifachen Risikos für einen MS-Schub nicht zu empfehlen. Influenza- und Tetanusimpfung scheinen unbedenklich.

* Dr. Pamela Rendi-Wagner, bisher Mitarbeiterin des Instituts für Tropenmedizin der UNI Wien, wird mit März dieses Jahres die neue Leitung „Öffentlicher Gesundheitsdienst und medizinische Angelegenheiten“ übernehmen. Quelle: Springer-Medizin 22. Februar 2011

Zum Schluss eine kurze Erläuterung zu p (power) und CI (Confidence Intervall):

p (power)

Wird eine kleine Fallzahl untersucht, so können unterschiedliche Resultate aus zwei Gründen gefunden werden:

die geprüfte Behandlung führt tatsächlich zu einer Veränderung des Resultates gegenüber der Kontrollgruppe, oder

durch die kleine Fallzahl war der gefundene Unterschied zufällig entstanden.

$P > 0.1$ bedeutet: Wenn beide zu vergleichenden Gruppen sich in Wirklichkeit nicht unterscheiden, könnte mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 10 % ein zufälliger Unterschied eintreten. Im Allgemeinen vertrauen wir Daten erst dann, wenn $P < 0,05$ also die Wahrscheinlichkeit für einen Zufall kleiner als 5 % ist. Dann spricht man von „signifikant“.

CI (Vertrauensintervall)

Die Angabe CI 95 % 0,13–3,38 bedeutet: Statistisch liegt der wirkliche Unterschied zwischen den beiden verglichenen Methoden mit 95 % Wahrscheinlichkeit zwischen 0,13 (in der Behandlungsgruppe gibt es 13 MS-Schübe und in der Kontrollgruppe waren es 100) und 3,38 (in der Behandlungsgruppe gab es 338 Schübe im Vergleich zu 100 in der Kontrollgruppe). Diese Arbeit lässt also keine sichere Aussage über Nutzen oder Schaden zu! Warum? Waren in einer Studie nur 15 Probanden je Gruppe, ist die Zufalls-Streuung groß, bei einer großen Probenzahl wird das CI kleiner. Einigermaßen vertrauenswürdig sind Resultate nur, wenn Ober- und Untergrenze ein für die Methode günstigeres Resultat ergeben, z.B. CI 95 % 0,2–0,6; dazu hätten weit mehr Patienten in die Studie eingeschlossen werden müssen.

Epilog

Der vorliegende Artikel zeigt anhand einer einzigen Impfung die Komplexität des Themas auf. Einmal mehr verlangt seriöses ärztliches Arbeiten, Entscheidungen nur vor dem Hintergrund umfassenden Wissens und unter Berücksichtigung sämtlicher für das Wohl der PatientInnen relevanten Aspekte zu treffen – vom Robert-Koch-Institut etwa treffend formuliert als „Impfleistung“:

Die Impfleistung des Arztes umfasst neben der Impfung

- Informationen über den Nutzen der Impfung und die zu verhütende Krankheit,
- Hinweise auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Komplikationen,
- Erheben der Anamnese und der Impfanamnese einschließlich der Befragung über das Vorliegen möglicher Kontraindikationen,
- Feststellen der aktuellen Befindlichkeit zum Ausschluss akuter Erkrankungen,
- Empfehlungen über Verhaltensmaßnahmen im Anschluss an die Impfung,
- Aufklärung über Beginn und Dauer der Schutzwirkung,
- Hinweise zu Auffrischimpfungen,
- Dokumentation der Impfung im Impfausweis bzw. Ausstellen einer Impfbescheinigung.

Aus: RKI - Epidemiologisches Bulletin, 2. August 2010 / Nr. 30

Es gilt die Unschuldsvermutung

Ein Viertel aller Eltern steht Impfungen skeptisch gegenüber, unter Anhängern alternativer

Heilmethoden sind es doppelt so viele wie bei den übrigen. Nicht selten kommen Kleinkinder in unsere Praxen, die gegen gar nichts geimpft sind. Impfberatung ist deshalb eine der wichtigsten präventiven Aufgaben der HausärztInnen. Deshalb möchten wir in diesem Newsletter die Hintergründe beleuchten.

Die Impfskepsis der Homöopathie-Anhänger hat historische Wurzeln. Versetzen wir uns ins ausgehende 18. Jahrhundert, Infektionskrankheiten waren die Hauptsterbeursachen. An den Pocken, die immer wieder epidemisch auftraten, starb jeder zweite. Kaiserin Maria Theresia (1710-1780) hat sich gerade entschlossen, ihre 16 Kinder von Hofarzt van Swieten gegen die Pocken impfen zu lassen. Samuel Hahnemann schreibt an seinem 1. Buch „Organon der Heilkunst“ - Vorerinnerung zur ersten Auflage von 1810:

„ ... überhaupt setzte die gewöhnliche Schule (der Medizin) in neuesten Zeiten bei Krankheiten am liebsten, wenn auch noch so feyn gedachte, Krankheitsstoffe voraus, welche durch Ausdünstung und Schweiß, durch die Harnwerkzeuge oder auch durch die Speicheldrüsen aus den Blut- und Lymphgefäßen, durch die Luftröhre- und Bronchial-Drüsen als Brust-Auswurf, aus dem Magen- und dem Darm-Kanale durch Erbrechungen und Abführungen fortgeschafft werden müssten. ... wer sah jemals mit eigenen Augen einen solchen Krankheitsstoff ... der in einer Wunde Krankheiten durch Ansteckung fortgepflanzt hat ... wie oft von unseren Pathologen behauptet wird. Dem von einem tollen Hunde gebissenen Mädchen in Glasgow schnitt der Wundarzt die Stelle sogleich rein aus, und dennoch bekam sie nach 36 Tagen die Wasserscheu, woran sie nach 2 Tagen starb. ... kein auch noch so sorgfältiges alsbaldiges Abwaschen der Zeugungstheile schützt vor der Ansteckung mit venerischen Krankheiten ... die Ursachen dieser Krankheiten sind dynamische Verstimmungen unseres geistartigen Lebens in Gefühlen und Thätigkeiten, ... immaterielle Verstimmungen unseres Befindens. Materiell können die Ursachen unserer Krankheiten nicht seyn, ...“

Kurz gesagt, Hahnemann - übrigens ein Wegbereiter der Toxikologie - formuliert schon um 1800 die psychosomatische Krankheitsentstehung, hält aber nichts von „safer sex“, und bei den Infektionskrankheiten ist er gewaltig im „Irrthum“.

Warum verweigern viele Eltern Impfungen?

Es gibt auch eine Vertrauenskrise gegenüber der heutigen Schulmedizin: Während ein Mitglied des Österreichischen Impfausschusses am Impftag den impfkritischen Eltern asoziales Verhalten vorwirft (http://www.aekwien.at/media/20060118_WI_ImpfkritischeEltern.pdf), wird den Mitgliedern des Deutschen und des Österreichischen Impfausschusses ein Naheverhältnis zur Industrie vorgeworfen (siehe online-Skriptum > Impfberatung > Kritik an Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs). Der Sektionschef von Gesundheitsministerin Rauch-Kallat verlangte im Zusammenhang mit der Zulassung des Rotavirus-Impfstoffes von den Mitgliedern des Impfausschusses eine Erklärung über mögliche Interessenskonflikte durch Aufträge seitens der Hersteller. Zitat: „Mit dem Leichentuch lassen wir uns von niemandem drohen.“

In Italien wurden Eltern, die bei ihren Kindern die Hepatitis B-Impfung verweigerten, vor Gericht gestellt. Der Gesundheitsminister, der die Pflicht-Impfung eingeführt hatte, wurde wegen Korruption verhaftet, verurteilt und von Silvio Berlusconi sofort nach dessen Regierungsantritt amnestiert. Für alle genannten Personen gilt natürlich die Unschuldsvermutung. ☺

http://www.gamma-capital.com/en/company-news-detail.php?id=421&cat_id=10

Pertussis

Die früher verwendeten zellulären Impfstoffe waren schlecht verträglich, damals wurde die Impfung auf das 1. Lebensjahr beschränkt, in dem ein Keuchhusten mit hohem Sterberisiko verbunden ist. Die neuen azellulären Impfstoffe sind wesentlich besser verträglich, nun wird auch eine Immunisierung im Erwachsenenalter angeboten. Eine prospektive Studie prüfte 2005 die Wirksamkeit und Verträglichkeit. 1300 Erwachsene erhielten eine Pertussisimpfung und wurden mit ebenso vielen Personen die eine Hepatitis-A Impfung erhielten über 2 Jahre verglichen. Resultate: Die Zahl der Nebenwirkungen unterschied sich in den beiden Gruppen nicht wesentlich. Insgesamt wurden 2672 Fälle von verlängerten Hustenerkrankungen beobachtet, es gab keinen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Von 10 Pertussisverdachtsfällen waren kulturell 4 und mittels PCR-Methode 5 Fälle bestätigt, davon offenbar 1 Fall in der Pertussis-Impfgruppe und 4 in der Kontrollgruppe.

Haemophilus influenzae Typ b-Impfung

Wirksamkeit:

Die Anwendung erfolgt in Österreich vorwiegend als 5- oder 6-fach kombinierter Impfstoff (Pentavac®, Hexavac®, Infanrix hexa®). Die Zulassungsstudien erreichen ihr Prüfziel für die Diphtherie-, Tetanus-, Polio- und Pertussis-Immunisierung. Die Antikörpertiter gegen Hib liegen jedoch in den Prüfgruppen um 26 % (Hexavac®) bzw. 41 % (Infanrix hexa®) niedriger als in den Kontrollgruppen. Ob und wie sich dies auf den tatsächlichen Impfschutz auswirkt, ist unklar. Seit Einführung des Hib-Konjugatimpfstoffs kam es zu einem deutlichen Rückgang invasiver Haemophilus influenzae Typ b (Hib)-Erkrankungen. Eine klinische Studie dokumentiert die hervorragende Wirksamkeit der Hib-Impfung mit einer Abnahme der Erkrankungsrate auf etwa 1/50 der früheren Häufigkeit. Nach drei Immunisierungen gegen Hib im ersten Lebensjahr besteht auch ohne Auffrischungs-Impfung nach 24 Monaten ein klinisch effektiver Impfschutz von 95 % oder höher. Die Bestimmung der Plasma-Antikörperspiegel gegen Hib hat möglicherweise nur sehr begrenzten Aussagewert für den klinischen Impfschutz. Eine routinemäßige Auffrisch-Impfung im zweiten Lebensjahr erscheint nicht zwingend notwendig.

Nebenwirkungen:

Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle (bis 70 %), Fieber (bis 30 %), Reizbarkeit (bis 41 %) und Appetitverlust kommen nach der Sechsfachimpfung sehr häufig vor. Problematisch sind extreme Fieberanstiege über 40 °C. Berichte zur möglichen Auslösung eines Diabetes mellitus durch die Hib-Impfung haben breite Diskussionen ausgelöst – ein ursächlicher Zusammenhang lässt sich derzeit weder ausschließen noch belegen.

Pneumokokken-Konjugatimpfstoff Prevenar®

Es gibt 90 bekannte Serotypen, von denen 20 Stämme für ca. 90 % der Erkrankungen verantwortlich sind.

Von 1997–2000 wurden in der BRD 1.000 Pneumonien und 700 Meningitisfälle bei Kindern unter 16 Jahren registriert, die durch Pneumokokken verursacht waren. 2 % der Pneumonien und 8 % der Meningitiden (gemittelt 4.5 %) verliefen tödlich, bei 15 % der Überlebenden traten Dauerfolgen wie Schwerhörigkeit, Epilepsie oder Lähmungen auf. Aus den Zulassungsdaten in den USA errechnen sich für eine generelle Impfung aller Säuglinge folgende Daten:

Wirksamkeit:

Invasive Pneumokokkenerkrankungen unter 2a:

Kontrollgruppe: 145/100.000

Interventionsgruppe: 16/100.000

Effektivität: 89 % (95 % CI 73,7–95,8 %)

NNT:

invasive Pneumokokkeninfektion NNT: 386

Schwerhörigkeit, Epilepsie, Lähmung NNT: 2.600

Verhütung Todesfall NNT: ca. 8.000

Nebenwirkungen:

Vermehrte Fieberreaktionen bei gleichzeitiger Gabe hexavalenter Impfstoffe.

Die genaue Angabe der NNH ist schwierig, da der Impfstoff in allen Studien kombiniert mit mehreren anderen gegeben wird; in Anbetracht der eher niedrigen NNT ist aber eine positive Nutzen-/Risikobilanz zu erhoffen.

Replacement:

Schätzungsweise 2/3 der bakteriellen Infektionen werden nicht durch Übertragung von Mensch zu Mensch, sondern durch Ausbruch der Erkrankung aus den kolonisierenden Keimen im Körper verursacht. Grundsätzlich ist bei der breiten Anwendung von Impfstoffen eine ähnliche Problematik wie die der Resistenzentwicklung durch Antibiotika zu erwarten. Werden breite Bevölkerungsschichten wirksam gegen ausgewählte Pneumokokken-Stämme immunisiert, kommt es zur Kolonisation durch andere nicht im Impfstoff enthaltene Stämme.

Patienten nach Splenektomie:

Das lebenslang bestehende Risiko für ein OPSI (Overwhelming Postsplenectomy Infection)-Syndrom beträgt bei diesen Patienten etwa 5 % bei einem Mortalitätsrisiko von ca. 50 %. In der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle mit OPSI bei Asplenie sind Pneumokokken als verursachende Keime identifizierbar. Deshalb gilt Asplenie als Indikation für eine Pneumokokken-Impfung.

Diskussion

Im Vergleich z.B. zur FSME mit einer NNT von 1.000.000 ist der Unterschied zur NNH sicher weit größer.

Surveillance-Daten von 16 Millionen US-Bürgern in Bundesstaaten mit genereller Impfung zeigen 75 % Rückgang der Erkrankungen bei den geimpften, 62 % Rückgang bei nicht geimpften Kindern - bezogen auf die im Impfstoff enthaltenen Stämme, sowie 29 % Rückgang bei Nichtgeimpften – bezogen auf alle Serotypen, wobei über 65-Jährige offenbar am meisten profitierten. Man spricht hier von einer sog. Herdenimmunität.

Allerdings ergeben sich auch zwei Probleme:

Der Impfstoff Prevenar® enthält 7 Stämme, die in den USA für 80 % aller Erkrankungen verantwortlich sind, das europäische Keimspektrum stimmt nicht mit dem amerikanischen überein. Dem Impfstoff fehlen vier der in Europa häufigsten 10 Stämme. Auch in den USA zeigten sich unterschiedliche Resultate je nach Bevölkerung: In einem Indianerreservat etwa lag die Effektivität nur bei 50 %.

Bei der asymptomatischen Nasenschleimhaut-Besiedelung mit Pneumokokken bei Kindern ist das Replacement mit nicht im Impfstoff enthaltenen Keimen zu beobachten. Es wird auch ein Anstieg von Erkrankungen mit diesen Keimen - sowohl bei den Geimpften als auch in der älteren ungeimpften Bevölkerung - beobachtet. Besonders hoch dürfte dieser Selektionsdruck bei Einsatz des Impfstoffs in Ländern mit besonders hohem Anteil an nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen sein. Im Grunde stellt sich bei Massenimpfungen ein ähnliches

Problem wie beim Einsatz von Antibiotika: Der Selektionsdruck verändert das Keimspektrum.

Fazit

Trotz noch unzureichender Datenlage lässt die relativ niedrige NNT hoffen, dass auch bei genereller Impfung im Säuglingsalter der Nutzen die Impfrisiken übersteigt; bemerkenswert ist der Rückgang von Pneumokokken-Pneumonien bei den nicht geimpften Angehörigen.

HPV

Erkrankungsrisiko

Im Jahr 2000 sind in der BRD 1700 Frauen am Cervix-Karzinom gestorben, das war eine von 440. Im Vergleich an Brustkrebs stirbt eine von 25 Frauen. Die Bedrohung durch HIV und Hepatitis B hat eine Generation heranwachsen lassen die „safer sex“ praktiziert. 80% der Personen mit wechselnden Sexualpartnern benutzen mittlerweile Kondome. Dadurch wird auch die Ansteckung mit HPV-Viren verringert. Auf Grund der „natural history“ von 20-25 Jahren beim Cervix-Karzinom ist in Zukunft mit einem weiteren Rückgang der Gebärmutterhals-Krebsfälle zu rechnen. Mit seiner langen Entwicklungszeit, und der einfach durchführbaren Cervix-Zytologie ist der Gebärmutterhalskrebs geradezu „ideal“ für ein Screeningprogramm. Bei richtig oder falsch positiven Befunden steht mit der Konisation ein wenig belastender und risikoarmer Eingriff mit hohen Heilungschancen zur Verfügung.

Von den über 100 bekannten humanen Papillomviren (HPV) infizieren mehr als 35 den Genitaltrakt. Die HPV-Infektion gilt als häufigste sexuell übertragbare Erkrankung weltweit. Fünf Jahre nach Aufnahme sexueller Aktivitäten lässt sie sich bei jeder zweiten jungen Frau nachweisen, im Laufe des Lebens kommen bis zu 80% mit HPV-Viren in Kontakt. In nahezu allen invasiven Zervixkarzinomen lassen sich histologisch humane Papillomviren (HPV) nachweisen, mit etwa 70% am häufigsten die HPV-Typen 16 und 18. Aber auch 80% aller Frauen die nie ein Cervix-Ca bekommen sind HPV infiziert.

Welche klinischen Endpunkte wurden in den Zulassungsstudien für Gardasil geprüft? Frauen zwischen 16 und 26 Jahren wurden mit insgesamt drei Teilimpfungen geimpft. Primärer Endpunkt waren Cervicale Intraepitheliale Dysplasie (CIN) und Adenokarzinom in Situ als Surrogatparameter für das Cervix-Karzinom. Invasive Karzinome traten in der Beobachtungszeit von 2 Jahren (Future II) und 3.5 Jahren (Future I) weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe auf.

Welchen Voraussagewert hat CIN?

Von 100 CIN I Läsionen gehen im Schnitt 86 zurück oder bleiben unverändert. Die restlichen 14 entwickeln sich zu CIN II und III. Von diesen bilden sich wieder 8 spontan zurück. Nur 1 von 100 CIN I Läsionen entwickelt sich zu einem invasivem Karzinom (Weymayr, C. Koch, K. „Mythos Krebsvorsorge“ Eichborn 2003). Somit bleibt unklar, wie viele der beobachteten CIN sich spontan zurück gebildet hätten.

Welchen Effekt hat Gardasil?

Bei Frauen ohne Hinweise auf eine bestehende oder frühere Infektion mit HPV-Typen ergibt sich ein positiver Effekt auf höhergradige Zervixdysplasien (mindestens CIN 2) durch irgendeinen HPV-Typ (-38%). Überraschend gering fällt der Nutzen von GARDASIL jedoch bei Betrachtung der Gesamtzahl der Zervixdysplasien, unabhängig vom HPV-Typ, in der Gesamtgruppe der Frauen aus. Obwohl HPV 16 und 18 für 70% der höhergradigen

Zervixdysplasien verantwortlich sein sollen, kommen diese Veränderungen unter der Vakzine insgesamt nur 17% seltener vor, als unter Plazebo. Werden nur hochgradige Muttermünddysplasien CIN III ausgewertet, die die geringste Wahrscheinlichkeit der Rückbildung haben, ist auch bei gemeinsamer Auswertung von vier Phase-2- und 3-Studien mit mehr als 20.000 Frauen ein Nutzen der HPV-Vakzine statistisch nicht gesichert.

Nebenwirkungen

Lokalreaktionen, Schmerz, Rötung, Schwellung und Juckreiz bei mehr als 80%, Fieber bei etwa 14%. US-Verbraucherschutzorganisation haben 1.637 Spontanberichte über mögliche unerwünschte Wirkungen gesammelt, darunter 371 schwerwiegende Ereignisse wie Krampfanfall, Guillain-Barré-Syndrom und Fazialislähmung sowie drei Todesfälle. Nach breiter Markteinführung in Österreich haben 2 Todesfälle zu Beunruhigung geführt.

Serotypen-Replacement

Bei Geimpften kommen Infektionen mit HPV-Typen, die nicht in GARDASIL enthalten sind, um 5,5% häufiger vor als unter Plazebo. Zudem gibt es Hinweise, dass Infektionen mit Niedrigrisiko-HPV-Typen wie 6 oder 11 vor Krebs durch Hochrisiko-Typen schützen könnten. Ob und wie sich die Elimination von HPV 6 und 11 in der Bevölkerung auf das Krebsrisiko auswirkt, bleibt offen.

Fazit:

Das bisher übliche PAP-Screening wird durch die HPV-Impfung nicht ersetzt.

Wenn, dann hat die Impfung von Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt einen Nutzen. Die vorliegenden Daten lassen aber noch keine sichere Aussage über die Langzeitwirkung zu, bisher sind nur Surrogatparameter gesichert. Ob und in welchem Umfang invasive Karzinome verhindert werden können, könnte nur durch Nachbeobachtung der Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe in den nächsten Jahren geklärt werden. Das Arzneitelegamm meldet aber 2007, dass schon vor Monaten damit begonnen wurde, die Plazebogruppen der FUTURE-Studien ebenfalls zu impfen



Stellenwert der Antikörpermessung zur Kontrolle des Impfschutzes

Es ist vielfach gepflegte Praxis zum Beispiel vor einer geplanten der Hepatitis B-Impfung Antikörperbestimmungen durchzuführen, um die weitere Dauer des Impfschutzes zu bestimmen. Auch zur Überprüfung des Effekts von neu eingeführten Impfstoffen werden Antikörper-Titer herangezogen. Im Allgemeinen erreichen Impfungen nach der 1. Gabe 80 – 90 % Serokonversion, nach der 2. meist > 95 %. die Serokonversionsrate nähert sich asymptotisch der 100% Grenze, kann sie aber auch nach noch so vielen Boosterungen nicht ganz erreichen. Wir müssen auch bei voll immunisierten Patienten mit einer kleinen Rate von Impfdurchbrüchen, d.h. Erkrankungen trotz sachgerechter Impfung rechnen. Die Influenza-Impfung verringerte z.B. bei Ärzten die Ansteckungsrate von 15 % auf 1,5 %, d.h. die Immunisierung ist in dieser Studie also bei 90% der Geimpften ausreichend.

Die **Bestimmung von Antikörpern** ist aber nur ein **Surrogatparameter**, entscheidend sind klinische Daten, diese nennt man **Surveillance-Daten**. Von den 2 FSME-Todesfällen in Österreich im Jahre 2010 war ein Patient FSME geimpft, der andere nicht. Bei einer Durchimpfungsrate von 85% würde sich eine Verringerung der Ansteckungsrate durch die FSME-Impfung um ca. 1/6 errechnen, etwa 83% Schutzrate entsprechend. Diese Berechnung ist aber so nicht zulässig, mit je einem Ereignis je Gruppe ist das wohl purer Zufall.

Eine englische Forschergruppe hat untersucht, ob die in GB übliche dreifach-Immunisierung der Säuglinge gegen *Hämophilus* im 1. Lj. (in Österreich ist eine 4. Immunisierung im 2. Lj. vorgesehen) ausreicht. Von mehreren Hundert planmäßig 3x geimpften Kindern wurden die *Hämophilus*-Antikörper an Ende des 2., 3., 4., 5. und 6. Lebensjahres gemessen. Es fand sich eine kontinuierliche Abnahme der Titer. Im 6. Lebensjahr war bei 85% der Geimpften die Höhe der AK-Titer unter den allgemein als ausreichend eingestuften Wert gesunken. Die Daten des staatlichen Gesundheitssystems ergaben aber nur bei 1 von 40.000 Geimpften einen schweren Impfdurchbruch.

Antikörperbestimmung liefert nur einen groben Anhalt, die konsequente Auswertung von Surveillance-Daten nach Einführung eines Impfstoffes bleibt unerlässlich. Auch die in diesem Kapitel wiedergegebene Empfehlung des Eidgenössischen Bundesamtes zur FSME Auffrischungsimpfung in 10 Jahresabständen beruht auf solchen AK-Messungen. Eine höhere Anzahl von Immunisierungen geht mit einem linear ansteigenden Impfrisiko einher, die Zunahme der Schutzwirkung wird mit jeder zusätzlichen Boosterung immer kleiner. Jedes Impfschema ist deshalb ein Kompromiss, die statistische Optimierung ist für ein ausreichend großes Kollektiv nachvollziehbar. Ganz Anderes kann sich aus der Sicht eines Erkrankten ergeben – sei es mangels Impfschutzes – oder durch einen Impfschaden. **Deshalb ist eine ausgewogene Beratung vor Impfungen unter Einbeziehung der Wünsche des Patienten wichtig.**

Psychopharmakamonitoring in der Allgemeinmedizin

Psychopharmaka gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Neben der kritischen Indikationsstellung sind Neben- und Wechselwirkungen differenziert zu beobachten bzw. auch frühzeitig zu erfassen:

Antidepressiva

Generelle Vorsicht bei der Kombination mehrerer Psychopharmaka, keine Verwendung irreversibler MAOH. Bei älteren Patienten sollte mit niedrigeren Dosen begonnen werden, TZA sollten wegen anticholinergischer Nebenwirkungen und negativer Beeinflussung der Kognition sehr vorsichtig eingesetzt werden, bei paralleler Einnahme von NSAR, Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien besondere Vorsicht walten lassen. Bei Hypericum-Extrakt/Johanniskraut neben der Photosensibilisierung besonders auf Enzyminduktion und Wirkabschwächung bei Pilleneinnahme, Digoxin, Ciclosporin, Theophyllin, Cumarine und anderen Psychopharmaka achten. Generell sollten zentral wirksame Phytotherapeutika 7 – 10 Tage vor einer geplanten Narkose abgesetzt werden.

Insbesondere TZA bedürfen routinemäßiger Überwachung, als Minimum ist für alle AD anzustreben:

Vor Beginn der Medikation: BB, NFP, LFP, RR, KG, EKG (QTc), dann halbjährliches routinemäßiges Labor und jährliches EKG bzw. häufiger bei Auffälligkeiten bzw. Zusatzmedikationen.

Antipsychotika

Vorsicht: Vermehrt cardiovasculäre und cerebrovasculäre Ereignisse -> möglichst geringe Dosis, starke Gewichtszunahme und metabolisches Syndrom häufig. Bei den verschiedenen Neuroleptika ist mit unterschiedlicher Gewichtung Vorsicht in Hinblick auf Rhythmusstörungen, Agranulozytose, BZ, Fette und Gewichtszunahme walten zu lassen.

Vor Beginn der Medikation: BZ, BB, NFP, LFP, Fette, RR, KG, EKG (QTc), dann vierteljährliches routinemäßiges Labor und jährliches EKG bzw. häufiger bei Auffälligkeiten bzw. Zusatzmedikationen (Clozapin nach der Anfangszeit monatliche BB Ko!).

Anxiolytika

Wirkungsverstärkung durch Alkohol sowie sedierende Medikamente, großes Abhängigkeitspotential, insbesondere cave beim Bedienen von Maschinen/Kfz. Paratoxe Wirkung, besonders im Alter, Risiko in der Schwangerschaft. Keine Routinekontrollen notwendig (EKG, Labor).

Schlaf- und Beruhigungsmittel

Bei 95 % aller Befragten gibt es Schlafprobleme, in den meisten Fällen nur vorübergehend. Ernsthafte Schlafprobleme haben etwa 13 - 20%. Die Ursachen sind vielfältig:

Einschlafprobleme sind oft die Folge von Alltagssorgen aber auch von intensiver geistiger Arbeit. Manchmal ist ein Restless Legs Syndrom (RLS) der Grund.

Durchschlafstörungen: im Alter nimmt die Schlafdauer physiologisch ab. Senioren, die früh zu Bett gehen wachen nach 5 - 6 Stunden „mitten in der Nacht“ ausgeschlafen auf. Die Durchschlafstörung ist eines der Symptome einer Depression. Aber auch somatische Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Schilddrüsenüberfunktion, Asthma, COPD und Schlafapnoe, können Insomnie verursachen.

Hier sei auf eine sehr häufige Ursache der dauernden Einnahme von Schlafmitteln hingewiesen: Im Medikamentenvorschlag nach Krankenhausaufenthalt finden sich häufig Schlafmittel, viele dieser Patienten benötigten vor dem KH-Aufenthalt keine Schlafmittel, wurden offenbar im Krankenhaus - aus welchen Gründen auch immer - mit Schlafmitteln versorgt. Schlafmittel führen bereits bei Einnahme über einige Wochen zu Abhängigkeit. Bei der Spitalsentlassung sollte der Hausarzt deshalb immer die Entlassungsmedikation mit dem Patienten durchgehen.

Schlafhygiene

Die Verschreibung eines Schlafmittels sollte nur nach Ausschluss verursachender Grunderkrankungen und bei Wirkungslosigkeit nicht medikamentöser Maßnahmen erfolgen. Die Pharmainformation 13/2 empfiehlt als sinnvolle Schlafhygiene:

- Zubettgehen zur richtigen Zeit
- Vermeiden von Tagesschläfchen
- Vermeiden von Schlafen vor dem Fernseher
- Vermeiden stimulierender Getränke (z.B. Koffein im grünen und schwarzen Tee) am Abend
- Vermeiden von Alkohol, der typischer Weise nur das Einschlafen fördert und in der 2. Nachthälfte Wachliegen bewirkt
- Vermeiden von aufregender Lektüre und Sport zu spät am Abend
- Meiden anderer Aktivitäten im Bett als Schlaf und Sex
- Besonders negativ wirkt sich das krampfhaftes Einschlafenwollen aus. Wenn der Patient nicht einschlafen kann, soll er nicht länger als 15 Minuten im Bett bleiben, sondern aufstehen, z.B. einen Apfel essen, sanfte Musik hören oder etwas Lesen, bis er schläfrig wird.

Medikamentöse Behandlung

Benzodiazepine

Die meisten gebräuchlichen Schlafmittel sind Benzodiazepine oder wirken am Typ-1-Benzodiazepinrezeptor. Grundsätzlich gibt es keine pharmakologischen Unterschiede zwischen den Benzodiazepinen, egal, ob sie als Schlafmittel, Tranquillizer oder Muskelrelaxantien zugelassen sind. Die wesentlichen Unterschiede beruhen auf der Halbwertszeit.

Halbwertszeit der Benzodiazepine

Sehr kurz wirksam: Triazolam (Halzion®) mit 2 - 3 h und Zolpidem (Ivaldal®) mit 2 h

kurz wirksam: Brotizolam (Lendorm®) mit 4 – 6 h

mittellang wirksam: Oxacepam (Oxahexal®, Anxiolit®, Adumbran®) mit 8 h

lang wirksam sind: Nitrazepam (Mogadon®) mit 30 h, Flunitrazepam (Rohypnol®, Sommnubene®) mit 16 - 32h, beim Abbau entsteht ein aktiver Desmethyl-Metabolit mit einer HWZ von weiteren 28 h

extrem lang wirksam: durch mehrere ebenfalls hypnotisch / sedierend wirksame Metabolite erreicht das klassische Benzodiazepin Diazepam (Valium®, Gewacalm®, Psychopax®) eine HWZ von 80 Stunden!



Nebenwirkungen

Tagesmüdigkeit

Insbesondere bei Substanzen mit langer HWZ mit erhöhtem Unfallrisiko. Stürze im muskelrelaxierten und benommenen Zustand verdoppeln z.B. das Schenkelhalsfrakturrisiko! Bei längerem Gebrauch wird eine sog. Pseudodemenz beobachtet.

Angstsymptomatik

Am nächsten Tag etwa Panikattacken, Depression, paranoide Ideen und unerklärte Ängstlichkeit. Wird vor allem bei kurz wirksamen Präparaten beobachtet.

Anterograde Amnesie und Schlafwandeln

Tritt ebenfalls häufiger bei kurzwirksamen Substanzen auf. Leider ist die schlafwandlerische Sicherheit ein Märchen, es wurden schwere Verletzungen beobachtet.

Toleranzentwicklung

Bei längerer Einnahme. Sie ist der häufigste Grund von chronischen Insomnien, deshalb sind Benzodiazepine grundsätzlich nicht für den Dauergebrauch geeignet.

Verhaltensstörungen

Treten vor allem bei Patienten mit strukturellen Hirnerkrankungen auf. Es kommt zu paradoxer Wirkung, Schlaflosigkeit, psychomotorischer Unruhe und Aggression.

Abhängigkeit

Ist bei etwa der Hälfte der Patienten zu erwarten. Meist liegt diese in Form einer low-dose-dependence vor.

Entzugssymptome

Dazu zählen Schlaflosigkeit, Angst, Unruhe. Bei höherer Dosierung und bei kurzer HWZ sind die Symptome ausgeprägter.



Eine Meta-Analyse im „British Medical Journal“ kommt zum Schluss, dass bei über 60-Jährigen unter Hypnotika die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung höher ist, als die Aussicht auf einen verbesserten Schlaf (Infomed 2.12.2005).

Regeln bei der Verschreibung

Aus Pharaminformation 13/2 S5-6.

„Eine Grundregel ist die strenge Indikation und das Vermeiden wahlloser Verschreibungen. Nur transiente und kurzzeitige Insomnien stellen eine Indikation für Schlafmittel dar. Aufnahme in ein Spital, die Nacht vor einer Operation, Schlaflosigkeit infolge Schmerzen, deren

Abklingen in den nächsten Tagen vorausszusehen ist, und Schlaflosigkeit infolge belastender, zeitlich begrenzter Lebenssituationen sind sinnvolle Indikationen.

Eine rigorose Verweigerung der Verschreibung von Schlafmitteln für Personen in akuten und schwerwiegenden Lebensschwierigkeiten ist unärztlich und kann gefährlich sein. Kurzschlusshandlungen, Verkehrsunfälle durch Übermüdung und Fehlhandlungen können die Folge sein.

Problematisch ist die Indikation bei chronischen Insomnien. Prinzipiell stellen chronische Insomnien keine Indikation dar. Wirkungsverluste, Abhängigkeitsentwicklung, Tagesmüdigkeit und andere Nebenwirkungen sowie spezifische Kontraindikationen infolge des Grundleidens (z.B. Alkoholismus, Schlafapnoe) sind Gründe dafür. Andererseits sind es gerade chronisch Schlaflose, die den Arzt am häufigsten wegen Insomnie aufsuchen. Die Situation bei alten Patienten wird weiter unten besprochen. Bei chronischer psychophysiologischer Insomnie kann die kurzzeitige Verordnung von Schlafmitteln als begleitende Maßnahme der Verhaltenstherapie den Fehlzirkel durchbrechen. Die gleichen Dienste kann aber gelegentlich auch die Verordnung von Phytopharmaka, Teemischungen oder Placebos (siehe unten: schwach wirksame Mittel) tun. Im übrigen ist die chronische Insomnie ein ernst zu nehmendes Problem, das - wenn immer möglich - ätiologisch zu behandeln ist.



Die Wahl des Medikaments richtet sich nach der Indikation.

- Kurz wirksame Benzodiazepine haben den Vorteil des raschen Wirkungseintritts und fehlenden Tagesmüdigkeit, den Nachteil kompensatorischen Schlaflosigkeit und Ängstlichkeit, die Gefahr einer anterograden Amnesie, des Wachwerdens vor der erwünschten Zeit sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit von Entzugssymptomen.
- Lang wirksame Medikamente kumulieren und hinterlassen Tagesmüdigkeit bis hin zur Pseudodemenz.
- Mittellang wirksame Schlafmittel haben die Vor- und Nachteile beider Gruppen in abgeschwächter Form.

Immer wird man die niedrigste Dosis verschreiben. In der Praxis ist dieser Grundsatz gelegentlich zu relativieren. Bei akuter Schlaflosigkeit kann es sinnvoll sein, sofort eine höhere Dosis zu wählen. Auf diese Weise werden wiederholte Einnahmen mit zersplittertem Schlaf vermieden.

In jeder Indikation sollen Schlafmittel mit strenger zeitlicher Begrenzung verordnet werden. Patienten sind vor Therapiebeginn ausführlich zu informieren. Die abgegebene Menge soll klein sein, Dauerrezepte sind unbedingt zu vermeiden. Erstreckt sich der Verordnungszeitraum über eine Woche, kann eine Intervalltherapie, z.B. jeden zweiten Tag, sinnvoll sein. Die Erfahrung, dass es auch ohne Tabletten geht, bedeutet für einen Patienten mit psychophysischer Insomnie manchmal Heilung. Die Intervalltherapie hat auch den Vorteil, dass eine allzu rasche Toleranzentwicklung vermieden wird. Wegen der Gefahr der Rebound- und Entzugssphänomene soll das Absetzen nach längerem Gebrauch (1-2 Wochen) schleichend erfolgen. Dies gilt insbesondere für Benzodiazepine mit kurzer Halbwertszeit. Jene mit langsamer Ausscheidung hingegen bewerkstelligen das Ausschleichen quasi durch ihre eigene Pharmakokinetik.

Therapie der Insomnie im Alter

Schlafstörungen im Alter sind für Patienten, Angehörige, Pflegepersonal und Ärzte ein immenses Problem, das z.B. von 9 % bei jungen Menschen (20 - 29 Jahre) auf 21 % im höheren Alter (60 - 69 Jahre) ansteigt. Viele ältere Personen haben Schwierigkeiten einzuschlafen, wachen in der Nacht immer wieder auf, erwachen früh am Morgen, dösen untertags und fühlen sich durch den Schlaf nie erfrischt. Daneben wirken aber auch eine Reihe körperlicher Erkrankungen, die mit dem Alter zunehmen, schlafraubend. Alte Menschen müssen meist eine Reihe von Medikamenten einnehmen, von denen einige stimulierend

wirken. Schlechte Schlafgewohnheiten, Schläfchen untertags und Bewegungsmangel bis hin zu ständigem Liegen im Bett tun das ihrige. Ein insbesondere für die Angehörigen gemeinschafts- und familienzerstörendes Symptom ist die nächtliche Unruhe („Sundowning“) cortical abgebauter Patienten. Untertags können die Personen nahezu ungestört sein, mit Sonnenuntergang jedoch beginnt ein delirantes Syndrom mit Herumwandern, Schreien, sinnlosen Aktivitäten und Aggressionsausbrüchen - ununterbrochen während der gesamten Nacht. Die Behandlung dieser Zustände erfordert das gesamte Armamentarium von Psychopharmaka, wobei Schlafmittel nur eine untergeordnete Rolle spielen. Schlafmittel dürfen nur bei transienten und kurzdauernden Insomnien verschrieben werden. Schlafstörungen im Alter sind nahezu immer chronisch. Schlafmittel sind daher nicht indiziert, in vielen Fällen aus somatischen Gründen sogar ausgesprochen kontraindiziert. Es gibt auch Hinweise für eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen im Alter. Die Korrektur der o.a. schlechten Schlafgewohnheiten ist ein wichtiger therapeutischer Ansatz. Aller Theorie zum Trotz nehmen viele alte Menschen seit Jahren chronisch niedere Dosen eines Schlafmittels, obwohl sie auch damit schlecht schlafen. Fast nie gelingt ein Absetzen. Viele praktische Ärzte - auch wenn sie durchaus geneigt sind der Theorie zu folgen - werden sich nach zahlreichen frustrierten Versuchen fragen, ob die Patienten nicht doch Recht mit ihrer resignativen Haltung haben.“



Medikamentöse Alternativen zu den Benzodiazepinen

Triazolam (Halzion®) und Zolpidem (Ivaldal®) gehören strukturell nicht zu den Benzodiazepinen, unterscheiden sich in Wirkung und Nebenwirkungen aber nicht von diesen. Wegen der häufigeren Nebenwirkungen der kurz wirksamen Hypnotika sind sie keine Alternative.

Pflanzliche Präparate, wie Melisse und Hopfen (Passelyt®) sowie Baldrian (Rp. tinct. Valeriana), wirken bei einem Teil der Patienten schlaffördernd, eine Abhängigkeit ist nicht bekannt.

Unter den Antidepressiva sind auch sedierend schlaffördernde Vertreter. Grundsätzlich sehen wir aber nur für Amirtypilin und Trazodon (Trittico®) eine - wegen QT-Verlängerung - eingeschränkte Indikation. Mirtazepin und Tolvon® bieten keine Vorteile gegenüber Amirtypilin, sind aber mit dem Agranulozytoserisiko behaftet! Bei Antidepressiva ist die Wechselwirkung mit anderen Psychopharmaka und Johanniskraut zu bedenken.

Ältere Antihistaminika (Dibondrin®) sind niedrig potente Neuroleptika, niedrig dosierte klassische Neuroleptika wie Dominal® und das sog. atypische Neuroleptikum Risperdal® werden auch als Schlaf -und Beruhigungsmittel eingesetzt. Diese Substanzen werden im Absatz Neuroleptika behandelt.

Demenz

Demenzformen

Demenz vom Alzheimerstyp (AD): 55 – 70 %

vaskuläre Demenz: 15 – 20 %

gemischte Demenz: 10 %

Parkinsondemenz: 5 – 10 %

Normaldruckhydrozephalus 1%

Die Abgrenzung der Demenzformen ist nur eingeschränkt, die definitive Diagnose nur post mortem durch Obduktion möglich.

Die vaskuläre Demenz kann alle Zeichen der Demenz zeigen: Gedächtnisverlust, Orientierungsstörung und Persönlichkeitsveränderung. Hinweise auf vaskuläre Demenz: Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren wie DM, Hypertonie, abgelaufene TIA, motorische oder sensible Ausfälle, Pyramidenbahnzeichen, Stürze, Harninkontinenz, schubartiger Verlauf, im CT vaskulär erklärbare Läsionen, vorwiegend im Marklager.

Hinweise auf Parkinson- (Lewy-Körperchen) Demenz:

Stürze, Synkopen, parkinsonähnliche motorische Defizite, fluktuierende Kognition und Konzentration, Gedächtnisdefizite oft erst im fortgeschrittenen Stadium, zeitweise Verwirrheitszustände und optische Halluzinationen (detailliert und konkret), Auslösung extrapyramidal-motorischer Symptome (Frühdyskinesie) durch Neuroleptika-Therapie: L-Dopa (bei Halluzinationen am ehesten niedrig Dosis Clozapin oder Clozapin da keine EPS)

Stadium	kognitive Funktionen	Alltagskompetenz	Antrieb und Affekt	körperliche Funktionen	Krankheits-einsicht
Prädemenz	red. Fähigkeit Neues zu speichern	ausreichend	leicht depressiv sozialer Rückzug	nicht wahrnehmbar	noch keine
frühe Demenzphase	reduzierter Sprachschatz, versäumt Verabredungen	ausreichend	erhöhte emotionale Minderung der Initiative	nur mit feinen Untersuchungen messbar	vorhanden
mittlere Demenzphase	Merkfähigkeit nur noch Sekunden, Planen unmöglich	Hilfe auch im Alltag notwendig, eigenständige Lebensführung nur mehr eingeschränkt	unruhig, aggressiv, wahnähnliche Phänomene	unsicherer Gang, Harninkontinenz	gering
späte Demenzphase	Sprachverständnis sehr reduziert	pflegebedürftig	Unruhe oder Apathie	erhöhter Muskeltonus, Schluckstörung, meist vollständig immobil und inkontinent	keine

Ätiologie

Zur Ätiologie der AD gibt es sehr kontroversielle Ansichten, dieser Beitrag stellt in zwei Übersichtsarbeiten eine genetische und einer psychotherapeutische Erklärung gegenüber.

Das genetische Modell

Zwillingsuntersuchungen:

Da die AD in der Regel eine Erkrankung des höheren Alters ist, sind Vergleiche an ein und zweieiigen Zwillingen einer starken Selektions-BIAS unterworfen. Einer der wesentlichen Gründe hierfür ist, dass erst in einem hohen Alter von über 80 Jahren eine ausreichende Konkordanz erwartet werden kann. Die Untersuchungen zeigen eine deutlich höhere Konkordanz bei eineiigen Zwillingen.

Familienuntersuchungen:

Das Risiko von Angehörigen ersten Grades an einer Demenz zu erkranken, lag in den Untersuchungen meistens zwei- bis dreifach über dem Risiko der Angehörigen von Kontrollprobanden. Offensichtlich gibt es sogar eine Spezifität des Erkrankungsalters bei der AD; so haben erkrankte Angehörige von Patienten mit früh beginnender AD (Ersterkrankungsalter <65 Jahre) ein früheres Erkrankungsalter als Angehörige von Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn.

Kopplungsuntersuchungen bei früh beginnender AD:

Es ließen sich drei für die AD relevante Gene identifizieren: das Gen für das Amyloid-Precursor-Protein (APP) auf Chromosom 21, das Presenilin-1-Gen (PS1) auf Chromosom 14 und das Presenilin-2-Gen (PS2) auf Chromosom 1. Trotz dieser positiven Kopplungsbefunde waren die Ergebnisse langfristig ernüchternd, da für die überwiegende Zahl der hoch belasteten Familien eine Kopplung mit dem APP-Gen ausgeschlossen werden konnte und der Befund im APP-Gen, der in wenigen Familien mit früh beginnender Erkrankung repliziert werden konnte, höchstens 5 % der früh beginnenden familiären AD erklärt.

Kopplungs- und Assoziations-Untersuchungen bei spät beginnender AD:

Die spät beginnende Form der AD ist im Vergleich zu der früh beginnenden wesentlich häufiger. Die Ergebnisse dieser Studien sind zum größten Teil sehr kontrovers, bis dato gilt ausschließlich die Assoziation zwischen dem Apolipoprotein E (ApoE)-Genotyp und dem Auftreten einer späten AD als gesichert. Von den Allelen des ApoE-Gens kommt das ApoE3-Allel am häufigsten vor (ca. 70-80 % in Populationen kaukasischen Ursprungs); ApoE4 tritt bei 12-14 % und ApoE2 bei 6-10 % auf. Die erhöhte Frequenz des ApoE4-Allels bei AD-Patienten wurde in einer Serie von Untersuchungen bei familiären und sporadischen Fällen bestätigt. Es ließ sich sogar ein Gen-Dosiseffekt nachweisen. So wiesen Träger zweier ApoE4-Allele (Homozygote) im Vergleich zu allen anderen Genotypen das maximale Erkrankungsrisiko auf. Träger von nur einem ApoE4-Allel haben ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Probanden ohne ApoE4-Allel. Der Befund, dass das Vorhandensein eines ApoE4-Allels das Ersterkrankungsalter reduziert und dass der Einfluss dieses Allels einen maximalen Effekt bis zum 70. Lebensjahr besitzt, konnte kürzlich in einem großen Kollektiv bestätigt werden.

Die klinische Relevanz der beschriebenen Befunde ist gering. Aus der Sicht der Genetiker können nur etwa 5 % der Erkrankungsfälle erklärt werden.

Erst eine seelische, dann eine neurobiologische Erkrankung?

Das psychotherapeutische Modell

Genetische Veränderungen an den Genen des Presenilin-1, des Presenilin- 2 und am Amyloidprecursorprotein- Gen lassen sich nur bei etwa 2% (zwei !) aller Alzheimer-Krankheitsfälle nachweisen und wurden in ihrer pathogenetischen bzw. epidemiologischen Bedeutung völlig überschätzt. Die Alzheimer- Krankheit ist in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle keine erbliche Erkrankung, was für die Familien, besonders für die Nachkommen von großer Bedeutung ist. Auch dem Polymorphismus des Apolipoprotein- Gens kommt nicht die Bedeutung zu, welche ihm vorübergehend zugeschrieben wurde. Das Vorhandensein der genetischen ApoE-4- Variante ist weder eine notwendige noch eine hinreichende Voraussetzung für die Alzheimer- Krankheit und ist als diagnostischer Marker definitiv ungeeignet (Consensus Statement, JAMA 1995; 274:1627).

In den nachfolgenden Erläuterungen zur Alzheimer- Krankheit werden gesicherte neuropathologische Befunde zur Synapsenpathologie in Beziehung gesetzt zu neuesten Erkenntnissen zur neuronalen Plastizität. Neuronale Aktivität ergibt sich aus der lebenslang andauernden Notwendigkeit des Individuums, sich aus seiner Umgebung eine biologisch und sozial passende Umwelt zu konstruieren. Es werden Ergebnisse von biografischen Studien bei Alzheimer- Patienten dargestellt, die zeigen, dass später an Alzheimer erkrankte Personen sich aus der Umwelt zurückziehen. Aus den hier präsentierten Daten ergeben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen biografischer Entwicklung, Beziehungsgestaltung, neuronaler Aktivität, Schädigung synaptischer Strukturen und Krankheitsentstehung.

Pathologie der Synapse

Der beste Marker der Alzheimer- Krankheit. Elektronenmikroskopische Untersuchungen in den 70er und 80er Jahren konnte zeigen, dass - im Vergleich zur Amyloidpathologie und zur neurofibrillären Degeneration - der Verlust von kortikalen Synapsen ein weitaus markanterer, spezifischerer und darüber hinaus ein mit dem Grad der Demenz aufs engste korrelierter Befund bei Alzheimer- Patienten ist (Terry, 1991; Übersicht bei Bauer, 1994 und Masliah, 1995).

"Use it or lose it"

Synaptische Verbindungen zwischen den Nervenzellen der Hirnrinde sind keine fest installierte Hardware. Synaptische Aktivität hat den Erhalt und die strukturelle Verstärkung der Synapse und der beiden an ihr beteiligten Nervenzellen zur Folge. Fehlende Aktivität kann zur strukturellen Auflösung der synaptischen Verbindung und zur Schädigung der beteiligten Neurone führen. Zwischen den präsynaptischen Endigungen von Nervenzell-Ausläufern besteht ein ständiger, aktivitätsabhängiger Wettbewerb um gemeinsame postsynaptische Ziel-Neurone. Dieses Phänomen wird als neuronale Plastizität bezeichnet.

Psychosoziale Umwelt und neuronale Aktivität

Ausgangspunkt für neuronale Aktivität und damit für die Bildung von Synapsen sind vom Beginn des Lebens an externe, aber auch selbstgenerierte Stimuli, die sich aus der Beziehung des Organismus mit seiner Umwelt ergeben. Beobachtungen am Menschen konnten zeigen, dass Stimulus-Deprivation zu neuroanatomischen und neurofunktionalen Verlusten in der Hirnrinde führt, dass eine stimulusangereicherte Umwelt dagegen eine vermehrte Zahl von Schaltneuronen, ein höheres Ausmaß der Verzweigung (Arborisation) ihrer Ausläufer und eine höhere Dichte synaptischer Verschaltungen zur Folge hat. (Anm.: siehe Wirkung einer positiv stimulierenden Umwelt auf NGF und BDNF im Kapitel Depression)

Die qualitative Inhaltsanalyse der in einer Studie untersuchten 21 Alzheimer- Biografien zeigte ein frappierend einheitliches Muster bei der Gestaltung der Partnerschaftsbeziehungen der später an Alzheimer erkrankten Personen (Bauer, 1995, 1998). Die später Erkrankten wurden konsistent als warmherzig, meist heiter beschrieben. Sie wurden als mitfühlend, anteilnehmend und weich geschildert, dabei aber wenig couragiert und unfähig, sich gegen Widerstände durchzusetzen. Zu gemeinsamen Kindern hatten die später Erkrankten im Vergleich zum Partner meist die emotional bessere Beziehung. Entscheidungsfindungen und Problemlösung im Alltag seien dagegen vorzugsweise dem Partner oder anderen Bezugspersonen überlassen worden. Die später Erkrankten wurden als Persönlichkeiten beschrieben, denen eine fröhlich harmonische Atmosphäre sehr wichtig gewesen sei. Offene Konflikte seien von den später Erkrankten als angstausslösend, depressions-erzeugend und verwirrend erlebt worden. Nachgiebigkeit sowie Verleugnungs- und Besänftigungs-strategien scheinen für die später Erkrankten einen absoluten Vorrang vor einer Herbeiführung einer Klärung beim Vorliegen von Meinungsverschiedenheiten gehabt zu haben. Dominanz und Führung durch die Partner einerseits, Anpassung und Selbstverleugnung der später Erkrankten andererseits wurde in vielen Biografien als sehr ausgeprägt beschrieben. Das Ausmaß der beschriebenen Anpassung und Selbstverleugnung machte eine schwere aggressive Hemmung der später Erkrankten deutlich. Zu dieser Annahme passen die in 2/3 (67%) der Fälle geschilderten schweren Vernachlässigungs-, Überforderungs- bzw. Traumasituationen in der Kindheit, was auf einen überstarken Anpassungsdruck hinweisen. Die später Erkrankten entwickeln einen durch Konflikt-vermeidung und psychosoziale Inaktivität charakterisierten Lebensstil. Möglicherweise als Kompensation suchen sie sich hochkompetente Partner, von denen sie jedoch zunehmend abhängig werden. Schwere Störungen der Kommunikation und aufbrechende Konflikte oder Verlust des Partners im späteren Verlauf der Beziehung führen zu einem Zusammenbruch des bis dahin kompensierten Zustandes und zum Einsetzen der Demenzerkrankung.

Auslösende Situation und Einsetzen erster Demenzsymptome

In den von J. Bauer untersuchten Biografien hatte die langjährige Beziehungsgestaltung vor Einsetzen erster Erkrankungssymptome ein erhebliches Ausmaß an alltagspraktischer Abhängigkeit der später Erkrankten von ihrem Partner zur Folge. Diese Situation kann offenbar jedoch über sehr lange Zeiträume, vielleicht lebenslang kompensiert bleiben. Relativ kurze Zeit, etwa ½ bis 2 Jahre vor Beginn erster klinischer Zeichen der Demenz fand sich bei allen Erkrankten ein schweres Belastungsereignis. Bei den meisten später Erkrankten kam es dadurch entweder zu einem Wegfall des Partners, z. B. durch Tod, oder - wie in der Mehrheit der von uns untersuchten Fälle - zu einer Zuspitzung der Partnerschaftsproblematik mit einem schweren offenen Konflikt, der eine nicht beherrschbare Stress-Situation und einen Wegfall der bislang vorhandenen Unterstützung bedeutete.

Die Originalarbeiten:

Genetisches Modell :Thieme-connect - Artikel im Volltext:

<http://www.thieme-connect.com/ejournals/html/psychoneuro/doi/10.1055/s-2003-39185?locale=de&LgSwitch=1>

Psychotherapeutisches Modell:<http://www.psychotherapie-prof-bauer.de/Alzheimerframe.htm>

Buchtipp: Joachim Bauer, Das Gedächtnis des Körpers (auch als Taschenbuch erhältlich)

Therapie /Prognose

☹️ **Antidementiva wirken weder kausal noch verbessern sie klinisch relevante Symptome, das Nebenwirkungspotential ist aber beträchtlich:**
Herz-Kreislauf: Schwindel, Vagotonie, SA oder AV-Block, Synkopen
Magen-Darm: Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Muskelkrämpfe erhöhtes Ulcusrisiko in Kombination mit NSAR
Lunge: Verschlechterung von Asthma, Zunahme Erkältungen
Psychiatrisch/ Neurologisch: Halluzinationen, Agitation, Agression, Schlaflosigkeit, Muskelkrämpfe, Anorexie, Kopfschmerzen, Unfälle
Sonstige: Harninkontinenz

Es gibt derzeit keine kausale Therapie, die Demenzphase die stets mit dem Tod endet dauert ca. 5-8 Jahre, die Lebenserwartung beträgt etwa 1/3 im Vergleich zu Gleichaltrigen.

Ältere Präparate

Wie Ginkgoextrakt (z.B. Tebofortan®), Sekalealkaloide (z.B. Hydergin®) und Piracetam (Nootropil®) zeigen in den letzten Jahren stark rückläufige Verordnungszahlen. Schwabe bewertet diese Präparate als „Fehlversorgung“ (1) Nach vorübergehender Streichung seitens der Krankenkassen sind diese vergleichsweise günstigen Präparate in Österreich mittlerweile wieder frei verschreibbar.

Die Pharmainformation 3-2002 kommt zu folgender Feststellung:

„Zu den Ginkgo-Präparaten (Cerebogan, Ceremin, Tebofortan, Tebonin retard) haben wir über Daten zur Demenztherapie und bei Tinnitus berichtet. Für letztere Erkrankung hat eine große Studie klar negative Resultate erbracht (Pharmainfo XVI/2/2001). Für die Demenztherapie lagen einige positive Studien vor, die Daten waren aber nicht ausreichend (Pharmainfo XV/4/2000; siehe auch 2). Eine weitere Studie fand nun an älteren Patienten/innen mit milden bis mittelstarken Gedächtnisstörungen keinen positiven Effekt von Ginkgo-Extrakten (3). Bei älteren, gesunden Probanden wurden in einer weiteren Studie (4) keine positiven Effekte in psychologischen Tests (für Lernen und Gedächtnis) gefunden. Eine >abschließende< Studie mit ausreichender Patientenzahl, die so wie für Tinnitus klar negative oder, was kaum mehr zu erwarten ist, klar positive Daten erbringt, wäre wünschenswert.“

Antidementiva Evidenz

Hier sollen die neueren Antidementiva, die Cholinesterasehemmer Donepezil, (Aricept®), Galantamin (Reminyl®) und Rivastigmin (Exelon®) und der NMDA-Rezeptorantagonist Memantidin (Axura®, Ebixa®) besprochen werden.

Das Ergebnis einer englischen Studie, finanziert vom "National Health Service" (NHS), findet keinen klinisch relevanten Nutzen von Cholinesterasehemmern bei Demenzkranken. 565 Personen mit leichter bis mittelschwerer Alzheimerkrankheit waren doppelblind mit Donepezil oder Placebo behandelt worden. Zwar zeigten die Donepezil-Behandelten nach zwei Jahren minimal bessere Werte für die kognitiven und funktionellen Fähigkeiten, Differenz 0,8 von 22 Punkten beim "Mini Mental State Examination Test" (MMSE). Jedoch konnte mit Donepezil keine für den Erkrankten klinisch relevante Verbesserung erzielt werden. Weder die Zahl an Pflegeheimweisungen noch das Fortschreiten der krankheitsbedingten Einschränkungen konnten signifikant vermindert werden, weshalb nach Auffassung des NHS die Medikamentenkosten von Donepezil nicht aufgewogen werden.

(Quelle: Infomed 29.07.2004), Abstract der Studie aus dem "Lancet":

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_u

Auch die Hoffnung, Cholinesterasehemmer könnten zumindest symptomatisch wirksam sein und Agitation, Unruhe und Aggressivität bei Demenzkranken bessern, wird enttäuscht: Robert J. Howard et al. NEJM 10-2007: „**Donepezil was not more effective than placebo in treating agitation in patients with Alzheimer's disease.**“

Cholinesterasehemmer:

In ihrer Wirksamkeit unterscheiden sich die drei Cholinesterasehemmer nicht relevant (1)
Es wurde ein signifikanter Nutzen für 9% der behandelten Patienten beschrieben, es ist aber nicht möglich vorauszusagen welche Patienten profitieren werden. Bei Trägern des Apo-lipoprotein E ϵ 4 Allels schien die Wirkung länger anzuhalten.

Unterschiede fanden sich in den Nebenwirkungen: z.: Übelkeit unter Exelon® 58%, unter Reminyl® 44% und unter Aricept® 24%

Cholinesterasehemmer haben auf Grund ihrer Stoffklassen bestimmte unerwünschte Wirkungen: Herz-Kreislauf: Vagotonie, SA oder AV-Block, Synkopen, Magen-Darm: erhöhtes Ulcusrisiko in Kombination mit NSAR, Lunge: Verschlechterung von Asthma

am Beispiel Donepezil häufige NW (1-10%):

Erkältungen, Anorexie, Halluzinationen, Agitation, Aggression, Synkope, Schwindel, Schlaflosigkeit, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Harninkontinenz, Kopfschmerzen, Unfälle (2)

NMDA-Rezeptorantagonisten:

Die klinischen Effekte von Axura®, Ebixa® scheinen etwa denen der Cholinesterasehemmer zu entsprechen, auf der CIBIC-plus Skala mit 7 Punkten wird eine Verbesserung um 0.3 Punkte berichtet, im Vergleich Donepezil 0.44 die Aussagekraft und klinische Relevanz dieser Studien beleuchten wir im Absatz Evidenz.

Nebenwirkungen am Beispiel Ebixa (Prozentsatz unter Plazebo in Klammer)

Durchfall 5.4% (4.9), Schlaflosigkeit 5.4% (4.9), Schwindel 5% (2.8), Halluzinationen 5% (2.1), (2)

Evidenz:

Zum meist verordneten Donepezil haben hat die Arbeitsgruppe Kaduszkiewicz et al. Universitätsklinik Hamburg Eppendorf einen systematischen Review erstellt:

Behandlungsdauer 6-54 Wochen. In acht der zehn ausgewerteten Studien fanden sich signifikante Unterschiede zu Gunsten Donepezil versus Placebo, in sechs Studien wurde die ADAScog-Skala 0-70 Punkte angewendet, es fand sich ein Vorteil von 3,2 Punkten zu Gunsten Donepezil, in vier Studien wurde der CIBISplus zur Messung des Therapieerfolges herangezogen: 0.54 Punkte zu Gunsten von Donepezil. Ob diese Bewertungsskalen auch für den Patienten oder die pflegenden Angehörigen relevante Wirkungen erfassen ist unklar, siehe auch AD2000 Studie.

Alle 10 Arbeiten hatten nach Ansicht der Autoren gravierende methodische Mängel:

In keiner der 10 Studien wurden alle randomisierten Patienten in die Endpunktberechnungen einbezogen, bei Patienten welche die Studie abbrachen wurde der letzte vor dem Abbruch festgestellte Punkte-Score herangezogen, bei einer fortschreitenden Erkrankung eine Verzerrung zugunsten der Verumgruppen, da in diesen die Abbruchrate wegen der Nebenwirkungsrate deutlich höher war. Fragliche Randomisierung: In der Homma Studie hatten die Patienten in der Kontrollgruppe bereits vor Studienbeginn eine schwerere Demenz. In der Tariot Studie war das Durchschnittsgewicht der Kontrollgruppe 50kg, der Interventionsgruppe 60Kg, bei einer Randomisierung dürften solch Unterschiede nicht vorkommen. Die Verblindung war in 9 von 10 Studien problematisch, insbesondere durch die häufigen Nebenwirkungen.

Aus diesen Gründen kommen die Autoren zur Schlussfolgerung, dass der wissenschaftliche Nachweis für eine positive Wirkung von Donepezil noch aussteht.

Die **AD2000 Studie** (RCT) prüfte an 565 Patienten mit milder bis moderater Demenz vom Alzheimerstyp ob Donepezil den Zeitpunkt der Einweisung der Patienten in ein Heim hinauszögert. Resultat: kein signifikanter Unterschied. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Nutzen von Donepezil unter dem minimal relevanten Schwellenwert liege und daher nicht kosteneffektiv sei. (3)

Die Pharmainformation 12-2000 hat einen umfangreichen Übersichtsartikel gebracht:

„Die klinische Relevanz dieser Veränderungen von 2 - 3 Skalenpunkten im Gesamtdurchschnitt erscheint in einer Skala von 70 wohl limitiert. Die Verbesserung bei einzelnen Patienten (!) kann aber höher sein und daraus ergibt sich die Konsequenz, die Behandlung nur bei Patienten/innen fortzuführen, bei denen entsprechende Erfolge zu beobachten sind.“

Der Erfolg der Therapie muss daher regelmäßig durch einen Neurologen oder Psychiater evaluiert werden, wobei dem Urteil von Kontaktpersonen durch sorgfältige Außenanamnesen großes Gewicht zukommt. Bei fehlender Besserung soll das Medikament schon wegen der hohen Nebenwirkungsrate (vor allem Nausea, Erbrechen, Durchfälle und Schlaflosigkeit) abgesetzt werden... Wichtig erscheint, dass eine prophylaktische Gabe von Cholinesterasehemmern bei asymptomatischen Personen, die über nicht krankheitsbedingte Vergesslichkeit klagen oder befürchten, an M. Alzheimer zu erkranken, nicht zweckmäßig ist.“
(4)

Ergänzend sei noch angemerkt, dass die Nebenwirkungen Unruhe, Aggression, Halluzination und Schlaflosigkeit zwangsläufig zur Verschreibung weiterer Psychopharmaka führt, die meisten Altersheimbewohner bekommen einen unkontrollierbaren Mix aus Benzodiazepinen, Antidepressiva, SSRI, Neuroleptika und häufig auch noch NSAR, Opioide oder Opiate. Bei einem unruhigen oder schlaflosen Patienten schiene es zweckmäßig einen Auslassversuch des Antidementivums als ersten Schritt zu versuchen.

1. Schwabe U. Arzneiverordnungsreport 2005 S: 350-361
2. Austria Codex 2003/4
3. Kaduszkiewicz et al. Fragliche Evidenz für den Einsatz des Cholinesterasehemmers Donepezil bei Alzheimerdemenz – eine systematische Übersicht.
4. Pharmainformation Jahrgang 15 Nr.4

Neuroleptika

👨‍⚕️ Bei dementen geriatrischen Patienten, egal ob sie zu Hause oder in einem Heim betreut werden ist Wandertrieb, Unruhe, Aggressivität und oft völlige Umkehr des Tag/Nacht-Rhythmus ein großes Problem. Schlafmittel aus der Gruppe der Benzodiazepine wirken beim Großteil der Erkrankten nicht oder sogar paradox, und können nicht empfohlen werden. Auch Cholinesterasehemmer sind bei Agitation ohne Nutzen, sodass der Einsatz von niedrig dosierten Neuroleptika - wenngleich kontrovers beurteilt - mitunter unverzichtbar ist.

Entgegen der Auffassung vieler psychiatrischer Meinungsbildner ist weder die therapeutische Überlegenheit noch die Kosteneffektivität atypischer Neuroleptika überzeugend belegt. Deshalb erscheinen Empfehlungen, ausschließlich atypische Neuroleptika als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einzusetzen, nicht gerechtfertigt. Als Mittel der 1. Wahl bieten sich Levomepromazin (Nozinan®), Prothipendyl (Dominal®), Melperon (Buronil®) und Haldoperidol® an, bei Unverträglichkeit oder ausbleiben der gewünschten Sedierung bliebe Risperdal Alternative, die übrigen Atypica sind nur für Psychosen und z.T. für bipolare Störungen zugelassen, deren off label Einsatz sollte daher besonders streng indiziert werden.

👨‍⚕️ **Warnhinweis:** auch unter Neuroleptika können bei dementen Patienten paradoxe Erregung, Wahnvorstellungen, Aggressivität und Tobsuchtsanfälle auftreten!

Wirkung

Die wesentliche Wirkung besteht in der Abschwächung produktiver psychotischer Symptome, Verminderung des Antriebes, Verlangsamung der Reaktion und Gleichgültigkeit gegenüber äußeren Reizen. Dabei bleiben die intellektuellen Fähigkeiten weitgehend erhalten.

Anwendungsgebiete

Neuroleptika werden primär zur Behandlung von Psychosen eingesetzt. In niedriger Dosierung sind einige auch als Tranquillantien für die Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz zugelassen. Die Behandlung von akuten Psychosen bleibt dem Psychiater vorbehalten. Jeder Hausarzt bereut aber Patienten mit z.T. mehrfacher psychiatrischer Medikation. Überdies erhalten diese meist älteren Patienten wegen anderer Krankheiten weitere Medikamente mit potentiell unerwünschter Interaktion. Daher braucht der Praktiker Grundkenntnisse dieser Substanzen. Für die Allgemeinmedizin hat die Nutzen/Risikoabwägung in der geriatrischen Anwendung eine zunehmende Bedeutung. Im weiteren werden wir daher hauptsächlich diese Indikation besprechen.

Stoffklassen

Man unterscheidet hochpotente, niedrig potente/dosierte und sog. atypische Neuroleptika:.

Hochpotente Neuroleptika

Typische Vertreter sind z.B. Haldoperidol (Haldol®) und Flupentixol (Fluanxol®) niedrig dosiert werden Haldoperidol (Haldol®) und Flupentixol (Fluanxol®) auch zur psychomotorischen Ruhigstellung eingesetzt.

Niedrigpotente Neuroleptika

z.B. Prothipendyl (Dominal®) und Melperon (Buronil®),

Atypische Neuroleptika

z.B.: Clozapin (Leponex®), Olanzapin (Zyprexa®), Risperidon (Risperdal®) und Quetiapin (Seroquel®)

Während Leponex®, Zyprexa® und Seroquel® ausschließlich zur Behandlung von Psychosen zugelassen sind ist Risperdal® auch für Verhaltensstörungen bei Demenz zugelassen.

Für eine besonders günstige Beeinflussung der Negativsymptomatik (Affektverflachung, Antriebsarmut und sozialer Rückzug) durch "Atypika" fand sich in einer Metaanalyse von 52 klinischen Studien mit insgesamt 12649 Patienten keine klinische Evidenz. Das wichtigste Auswahlkriterium ist das Auftreten extrapyramidal motorischer Symptome.

Neuroleptika-Vergleich

Die CATIE-Studie vergleicht firmenunabhängig Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zyprexa, Seroquel, Clozapin und Risperdal mit dem klassischen Neuroleptikum Decentan. Hinsichtlich der Gesamtverträglichkeit gibt es keine Wesentlichen Unterschiede. Clozapin zeigt vermutlich eine Überlegenheit in der antipsychotischen Wirksamkeit und zeichnet sich durch ein geringeres Risiko der extrapyramidal-motorischen Symptome aus. Die extrapyramidalen Effekte treten dosisabhängig auf, die größten Vorteile für **neuere Neuroleptika** ergeben sich wenn diese **in mittlerer Dosierung mit hochdosierten klassischen Neuroleptika verglichen** werden. Eine Metaanalyse findet 2000 ebenfalls keine Evidenz für die Überlegenheit der sog. Atypica: ***"There is no clear evidence that atypical antipsychotics are more effective or are better tolerated than conventional antipsychotics."***

extrapyramidal motorische Störungen

	Frühdyskinesie	funktioneller M. Parkinson	Akathisie	Spätdyskinesie
Symptome	periorale Spasmen, Hervorstrecken der Zunge, unwillkürliche Rumpf und Extremitätenbewegungen	Rigor, Zahnradphänomen	Unruhe, Bewegungsdrang, Unfähigkeit zu Sitzen, Trippelbewegungen	choreatische Bewegungen
Latenzzeit	Stunden bis Tage	Wochen bis Monate	Wochen bis Monate	Monate bis Jahre
Ansprechen auf anticholinerge Parkinsonmittel	sehr gut	gering	gering bis null	Verschlechterung!
Reversibilität	rasch	langsam	langsam	größtenteils irreversibel

Malignes neuroleptisches Syndrom

seltene Reaktion Beginn meist mit Hyperthermie ohne Infektnachweis, Exsiccose, Grimassieren, generalisierte Muskelrigidität, Bewußtseinsstörung (tritt auch auf Metoclopropamid (Paspertin®) auf!) **cave: Katatonie hat praktisch die selbe Symptomatik aber entgegengesetzte Therapie**

Wirksamkeit der Neuroleptika bei Demenz

Risperdal führt in 2 von 3 veröffentlichten RCT Studien zu Verbesserung der neuropsychiatrischen Tests, vermindert Aggressivität und Wandertrieb, und verbessert den Tag/Nachtrhythmus. Die Beurteilbarkeit wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass drei weitere RCT's nicht veröffentlicht sind (Publikations-BIAS). Klassische Neuroleptika haben einen mäßigen Nutzen bei Demenz, der sich auf Dämpfung der Aggressivität zu beschränken scheint ***Bei nächtlichen Unruhezuständen dementer Patienten wirken Benzodiazepine kaum sedierend und können die Verwirrtheit verstärken. Medikamente mit Dopaminrezeptor-blockierenden Eigenschaften sind zu empfehlen. Entsprechende Substanzen sind Levomepromazin (Nozinan®), Prothipendyl (Dominal®), Melperon (Buronil®) und Haloperidol®***

Neuroleptika zwischen Nutzen und Schaden

Auszug aus einer Übersichtsarbeit von Volkmar Aderhold Institut für Sozialpsychiatrie an der Universität Greifswald 9/2010 (mit freundlicher Genehmigung des Verfassers)

Neue Forschungsergebnisse legen nahe, dass das Nutzen-/Risikoprofil von Neuroleptika ungünstiger ist als bisher angenommen wurde, so dass ihre gegenwärtige Anwendungspraxis hinterfragt werden muss.

Das Fundament einer guten Psychosenbehandlung ist ein komplexes und fokussiertes psychosoziales Behandlungsmodell. Neuroleptika sollten in einem solchen Behandlungssystem nur noch selektiv und üblicherweise in niedrigen Dosierungen gegeben werden. Sie ergänzen die psychosoziale Behandlung nur dann, wenn diese allein nicht ausreicht.

Effektivität der Neuroleptika

Negativ-Symptomatik

Es herrscht weitgehend Konsens, dass sich Negativ-Symptome wie vermindertes Sprechen, verringerte Gefühlen, Einschränkung von Antrieb und Motivation und sozialer Rückzug durch Neuroleptika nicht in günstiger Weise beeinflussen lassen.

Positiv-Symptomatik

Neuroleptika – sofern sie wirksam sind – bewirken bei Psychosen eine Distanzierung und Entaktualisierung von dem Wahnerleben, jedoch i. d. R. keine Korrektur der Wahninhalte.

Wie effektiv sind nun Neuroleptika und insbesondere Atypika im Langzeitverlauf ?

Hierzu ist eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse („How effective are second-generation antipsychotic drugs?“) von 38 randomisierten Studien zu Atypika vs. Placebo mit insgesamt 7323 Patienten besonders aufschlussreich. 41% der Patienten reagierten auf die Neuroleptika („responded to drugs“) verglichen mit 24% unter Placebo. Der Unterschied beträgt also 17%. Sechs Patienten müssen behandelt werden, um einen signifikanten therapeutischen Effekt bei einem Patienten zu erzielen. ($100/17 = 6$. Dies ist die NNT= number needed to treat.) Gemessen mit der PANSS, einer psychosespezifischen Symptomskala, beträgt die Differenz gegenüber Placebo nur 10 Punkte. Jedoch erst 15 Punkte kennzeichnen eine minimale Verbesserung (1 Stufe) im Clinical Global Interview (CGI) mit insgesamt 7 Stufen. Die Drop Out Rate lag insgesamt bei 47%.

Im Gegensatz dazu zeigt eine Metaanalyse, dass die Drop Out Rate in Studien zu psychosozialen Behandlungen bei schizophren diagnostizierten Menschen durchschnittlich bei 13% liegt, was eine zusätzliche langfristige Überlegenheit deutlich macht.

Hinzu kommt noch, dass weitere Studien mit negativen Ergebnisse nicht oder selektiv, d.h. „geschönt“ publiziert wurden, um den ökonomischen Erfolg des Medikaments nicht zu gefährden. Die Placebo-Kontrollgruppen dieser Studien bestanden immer aus neuroleptisch vorbehandelten Patienten. In allen Studien zur Positiv-Symptomatik wurden diese Neuroleptika meist innerhalb von 2-4 (max. 8) Tagen abgesetzt. Aus Absetzstudien sind jedoch um das 3-fache erhöhte Rückfallraten nach abruptem Absetzen bekannt. Demnach wären die ermittelten Effektstärkendifferenzen zwischen Placebo und Neuroleptika wahrscheinlich noch deutlich geringer als 17%.

Wirksamkeitsunterschiede

Clozapin ist anderen Neuroleptika etwas überlegen. Risperdal verliert nach Ausschluss industrieabhängiger Studien seine Überlegenheit vollständig und für Amisulprid gibt es nicht eine industrieunabhängige Studie. Alle anderen Atypika sind gleich wirksam wie die mit ihnen verglichenen Typika. Es gibt für sie - Zotepin, Ziprasidon, Sertindole, Aripiprazol - jedoch nicht genügend industrieunabhängige Studien.

Die Unterschiede auf die Positiv-Symptomatik sind gering. Es geht um eine Differenz von 0.5 bis 1 und maximal 2.5 Punkte auf der PANSS Positiv-Skala (7- 42 Punkte), das ist ohne bedeutsame klinische Relevanz. Die Wirkunterschiede auf Negativ-Symptomatik und kognitive Störungen sind noch geringer. Vermutlich lassen sich 3 Gruppen von geringfügig unterschiedlich wirksamen Atypika unterscheiden (absteigende Wirksamkeit):

- Clozapin und Olanzapin,
- Risperdal, Amisulprid, (Serdolect),
- Aripiprazol, Ziprasidon, Quetiapin.

Non-Responder

20-30% Prozent der schizophren diagnostizierten Patienten sind weitgehend Non-Responder auf Neuroleptika. Werden diese therapieresistenten Patienten mit Clozapin behandelt, kommt es allenfalls in 20 % der Fälle zu einer partiellen und z.T. nur vorübergehenden Remission zumeist nur der Positiv-Symptomatik bei oft erheblichen Nebenwirkungen. 5-10% der Patienten erfahren keinerlei Symptomveränderung durch jede Form der neuroleptischen Behandlung.

Aus dieser Datenlage lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Wahl eines Neuroleptikums fast ausschließlich aufgrund seiner Nebenwirkungen erfolgen sollte, die jedoch leider nicht (sicher) vorausgesagt werden können.

Neuroleptika-Übersicht

Wirkstoff	Präparate Beispiele	EPM	Sedierung	Prolaktin Anstieg	besondere Vorteile	besondere Risiken
Clozapin	Leponex® Generika	keine	stark	gering	nahezu keine Früh und Spätdyskinesie,	reversible Blutbildschäden bei 1% Myokarditis, Lungenembolie, Diabetes
Risperidon	Risperdal®	gering 31%	gering	mittel	formell als einziges Atypikum bei Demenz zugelassen	dosisabhängig deutlicher Prolaktinanstieg kardiovaskuläre Todesfälle 9x teurer als Melperon Buronil®
Olanzapin	Zyprexa®	gering 16%	mittel	gering		bis zu 30 Kg Gewichtszunahme, Diabetes, selten auch BB-Schäden, kardiovaskuläre Todesfälle
Ziprasidon	Zeldox®	gering	mittel	gering	anxiolytisch antdepressiv	QT-Veränderungen häufiger
Quetiapin	Seroquel®	keine	mittel	gering	keine EPS	selten BB-Schäden, Katarakte
Amisulprid	Solian®	gering	keine	stark!		
Aripiprazol	Abilify®	gering 18- 32%	gering	keiner	durch lange HWZ gleichmäßige Wirkspiegel, Gewichtszunahme, QT- Verlängerung seltener	konstanter Plasmaspiegel dadurch erst nach 14 Tagen ab Dosisanpassung Schlaflosigkeit, Unruhe, Ängstlichkeit
Zotepin	Nipolept®	mittel	gering	gering		Häufig Müdigkeit, extrapyramidale Symptome, Herz/Kreislauf, Miktionsbeschwerden, Atemnot, Glaukom,
Haldoperidol	Haldol®	häufig	stark	mittel		Extrapyramidale Symptome, tardive Dyskinesie, malignes neuroleptisches Syndrom,

aus Schwabe, Paffrath:Arzneiverordnungsreport 2005

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Abnahme der Response

Die Abnahme der Response ist bei den einzelnen Neuroleptika unterschiedlich. Responseverlusten der untersuchten Neuroleptika:

Olanzapine 4,9-16,9%, Aripiprazol 12,5%, Risperidon 28,7%, Ziprasidon 29,3%, Quetiapin 31,1%.

Methodisch einschränkend ist die hohe Abbruchquote in allen Studien: unter Olanzapin 46 % und unter anderen Atypika 56 %. Es ist anzunehmen, dass die Abnahme der Response bei diesen Patienten noch höher war.

Die abnehmende Wirksamkeit von Neuroleptika wird nach dem Stand des heutigen Wissens durch ungünstige kompensatorischen und sensibilisierenden Rezeptorveränderungen verursacht. Innerhalb von Wochen bis Monaten entsteht eine kontraproduktive Vermehrung von D2-Rezeptoren um durchschnittlich 34%, bei einem Teil der Patienten sogar um 100%.

Diese Rezeptorveränderungen führen zu:

- Dosissteigerungen im Verlauf
- kurzfristigen Rebound-Phänomenen
- einer 3-fach erhöhten Rückfallrate nach plötzlichem Absetzen
- vermehrter Positiv-Symptomatik bei Rückfällen
- einer erhöhten Vulnerabilität für akute Psychosen
- schweren tardiven Dyskinesien bei Patienten mit der höchsten Upregulation (Rezeptorvermehrung)
- einem partiellen Wirkverlust der Neuroleptika, d. h. vermehrtem Auftreten von psychotischen Restsymptomen im Behandlungsverlauf (= Neuroleptika bedingte partielle Non-Response auf Neuroleptika). In diesen Fällen können die Rezeptorveränderungen trotz Dosiserhöhung durch die postsynaptische Dopaminrezeptorblockade nicht mehr vollständig kompensiert bzw. supprimiert werden,
- bei einem geringen Prozentsatz von Patienten kann es sogar zu Neuroleptika induzierten Supersensitivitätspsychosen, d.h. zu sog. „Durchbruchpsychosen“ durch die Neuroleptika selbst kommen.

Daher ist es für Patienten, die ohne Neuroleptika behandelt werden können, günstiger, gar nicht erst mit einer neuroleptischen Behandlung zu beginnen. Weil diese Veränderungen auch dosisabhängig sind, ist dies auch ein weiteres Argument für Niedrigdosierung.

Überdosierung und Polypharmazie

Im klinischen Alltag werden ca. 30% der Patient wegen bleibender Positiv-Symptome häufig mit exzessiven Dosierungen und/oder einer Kombination aus mehreren Neuroleptika (Polypharmazie) behandelt, in den meisten Fällen jedoch ohne dadurch die Positiv-Symptome tatsächlich bedeutsam und anhaltend zu vermindern. Dieses Vorgehen verstärkt jedoch oft die Nebenwirkungen.

Eine wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz von zwei oder mehr Neuroleptika (außer Kombinationen mit Clozapin) **gibt es jedoch nicht.** Insbesondere ist eine frühe Kombination vollkommen unsinnig. Zwei im Rezeptorprofil auch noch möglichst unterschiedliche Neuroleptika haben meist umso mehr Nebenwirkungen und eine höhere Gesamtdosis. Insbesondere erhöht sich das Risiko für Diabetes, Bewegungsstörungen, Krampfanfälle, malignes neuroleptisches Syndrom, QTc Verlängerung, sexuelle Funktionsstörungen und verstärkte (!) Positiv-Symptomatik. Hinzu kommt oft eine weitere Verschlechterung der Neurokognition (siehe dort).

Einzig Clozapin ist bekannt für seine etwas besseren Wirkeffekte in Kombination mit anderen Neuroleptika: eine um 22% bessere Wirkung auf Symptome insgesamt in industrieunabhängigen Studien. Die Effekte sind immer gering und müssen sehr kritisch gegen eine Zunahme von Nebenwirkungen abgewogen werden. Vor allem eine Veränderung von metabolischen Parametern und eine Verlängerung der QTc-Zeit muss durch Laboruntersuchungen und EKG vor dem Beginn der Kombination, dann vier und spätestens 12 Wochen danach erfasst bzw. ausgeschlossen werden. Am besten sollte auch die Neurokognition durch neuropsychologische Tests verglichen werden. Hat die Kombination nach diesem Zeitraum keine klinisch relevanten Effekte ergeben, sollte sie unbedingt wieder rückgängig gemacht werden.

Einzelstudien zeigen zudem, dass auch eine Reduktion der Dosis keine vermehrten Rückfälle zur Folge hat und mit einer Verringerung (!) fortbestehender Positiv-Symptome einhergehen kann, dies auch bei Wechsel von Polypharmazie in Monotherapie.

Auch für die Kombination von Neuroleptika mit Lithium und Antiepileptika gibt es laut Cochrane-Metanalysen keine wissenschaftliche Evidenz. Dies betrifft Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin, und Lamotrigin.

Kognitive Beeinträchtigung

Viele kognitive Beeinträchtigungen nehmen mit ansteigenden Dosierungen zu. Hinzu kommen anticholinerge Effekte einer möglichen Zusatzmedikation gegen extrapyramidal-motorische Störungen. Auch die anticholinergen Effekte vieler Neuroleptika (z.B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, niederpotente Typika) und **Anticholinergika** gegen Parkinsonoid und Frühdyskinesien (Biperiden (Akineton®) wie auch diverser **Antidepressiva** (TZA mehr als SSRI), **beeinträchtigen** die bereits eingeschränkte **Neurokognition** zusätzlich

Neuroleptikainduziertes Defizitsyndrom

Symptome sind Bewegungsstarre, Depressivität, emotionale Einschränkungen bis zur Indifferenz, Sedierung, Energieverlust, verminderte Kreativität, erschwertes gerichtetes Denken und

Gedankenverarmung. Folgen können ein vermindertes Lernpotential durch die Affektarmut, ein erschwertes Recovery (Erholung, Gesundung) oder auch ein gesundheitsschädlicher Lebensstil durch z.B. Bewegungsmangel sein. Experimentell ließ sich nachweisen, dass diese Negativ-Symptome durch eine Zunahme der D2-Blockade, z.B. unter Risperidon und Olanzapin, linear zunehmen. Geringst mögliche Dosierungen führen zu der geringsten Ausprägung von Negativ-Symptomen. Weil es sich bei Negativ-Symptomen durchaus auch um psychische sog. Abwehrprozesse handelt, erstaunt es nicht, dass Einzel- und Familientherapie wirksamer sind als jedes Medikament. Studien zeigen eine Einschränkung des Arbeitsgedächtnisses durch Neuroleptika. Man führt diese Einschränkungen im Wesentlichen auf einen dauerhaft hypodopaminergen Zustand und auf Veränderungen des Glutamatsystems im präfrontalen Kortex zurück. In 9 von insgesamt 11 Verlaufsstudien finden sich in unterschiedlichen Gruppenvergleichen signifikante Belege für den zusätzlichen Abbau frontaler Grauer Substanz durch Neuroleptika bei Menschen mit Schizophrenie(diagnose).

Neurodegeneration durch Neuroleptika ist vermutlich abhängig von der kumulativen Gesamtdosis. Dies macht Neuroleptika vermeidende Behandlungsformen – wenn möglich – noch dringlicher. Die Neurodegeneration ist vermutlich nutzungsabhängig („use it or lose it“), Dosisminderung würde die anhaltenden Effekte vermutlich abschwächen. Plötzliches Absetzen wäre jedoch fatal aufgrund der dann zusätzlich 3-fach erhöhten Rückfallrate

Metabolisches Syndrom

40-50% der Menschen unter langfristiger neuroleptischer Medikation leiden unter einem metabolischen Syndrom. Im Vergleich leiden 24% der US-amerikanischen und 20% der deutschen Bevölkerung an einem metabolischen Syndrom.

Raten der Gewichtszunahme einzelner Neuroleptika in der CATIE Studie, Gewichtszunahme über 7% nach 18 Monaten Anteil der Patienten:

unter Olanzapin 30%, unter Quetiapin 16%, unter Risperidon 14%, unter Perphenazin 12%, unter Ziprasidon 7%.

Erhöhte Mortalität unter Neuroleptika

Direkte pathologische Folgen der Neuroleptika, die zu Frühsterblichkeit führen können, sind:

a. der plötzliche Herztod durch Verlängerung der Erregungsüberleitung, meßbar als QTc-Zeit im EKG, der zu Tachyarrhythmien der Herzkammer (Torsades de Pointes) führt. Zweidrittel der plötzlichen Todesfälle unter Neuroleptika ereignen sich bei Frauen. Frauen haben eine von Natur aus längere QT-Zeit. Als Schwellenwert des Risikos, der eine Veränderung der Medikation erfordert, gilt eine QTc-Zeit > 500 msec. Atypika und Typika haben als Substanzklassen diesbezüglich das gleiche Risiko. Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen steigern das Risiko in einer Studie um den Faktor 95 (Ray et al 2001). **Polypharmazie mit Neuroleptika oder anderen Substanzen wie Antidepressiva (trizyklische, tetrazyklische, SSRI, Venlafaxin), Lithium sowie Antibiotika, Antiarrhythmika, Antihistaminika und Antiemetika erhöhen das Risiko**

Weitere Erkrankungen mit Todesfolge können durch Neuroleptika verstärkt werden oder verursacht sein: Demenz, pulmonale Embolien, Kardiomyopathie, Asthma, Asphyxie, Ileus, malignes neuroleptisches Syndrom.

Prolaktinanstieg

Hyperprolaktinämie durch Neuroleptika kann durch die verminderte Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons zu einer Erniedrigung von Östrogen und Testosteron (Unterfunktion der Keimdrüsen = Hypogonadismus) und damit auch zu einer Abnahme der Knochendichte (= Osteoporose) führen. 30% der Frauen über dem 50. Lebensjahr unter Prolaktin erhöhenden Neuroleptika eine **Osteoporose**. Aber auch bei Männern tritt sie auf, sogar häufiger: 40-72%. Das Ausmaß ist abhängig von der Dosishöhe und Dauer der Prolaktin erhöhenden Medikation. Spontanfrakturen treten um 160% häufiger auf (OR=2.6). Ein Drittel des Menschen mit spontanen Beckenfrakturen verstirbt innerhalb eines Jahres

Erhöhte Prolaktinspiegel sind mit einem um 16% erhöhten **Brustkrebsrisiko** verbunden

Eine retrospektive Pharmacovigilanzstudie der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) fand eine deutlich höhere Rate an gemeldeten **Hypophysentumoren**, dabei eine höhere Rate bei Frauen. Mögliche Komplikationen waren Gesichtsfeldausfälle, Blutungen, Krampfanfälle Operationen. Aufgrund des systematischen Underreportings von Nebenwirkungen und der erschwerten Diagnostik dieser Tumore kann eine Inzidenzrate nicht errechnet werden

venöse Thromboembolien

Vor allem sedierende Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin Sertindol, Zuclopentixol (Ciatyl ®) sind mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien verbunden. Insgesamt ist das Risiko jedoch gering.(1,4 Fälle pro 1000 Behandelte)

Therapeutische Konsequenzen

Bewusstwerdung der unzureichenden und schädigenden Effekte der aktuell praktizierten Pharmakotherapie. Es besteht bereits ausreichendes Wissen, um gemäß dem Prinzip des „primum nihil nocere“ (vor allem schade nicht!) Konsequenzen zum Schutze der Patienten zu ergreifen. Gehandelt werden muss - gemäß diesem Prinzip - auch dann, wenn die Datenlage hinreichend, aber eventuell noch nicht vollständig ist.

Minimierung von Kombinationstherapien

Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz und eine völlig unzureichende Datenlage, um in den meisten Fällen eine Kombinationsbehandlung zu rechtfertigen. Kombinationen von typischen und atypischen Neuroleptika werden z.B. in den britischen Leitlinien von NICE 2009 grundsätzlich nicht empfohlen.

Hochdosierungen mit strengster Indikation

Es gibt für sie (kaum) ein therapeutisches Rational, es sein denn, es liegt die schnell metabolisierende Genvariante des CYP 450 Enzyms vor.

Niedrigdosierung (in einem geeigneten therapeutischen Milieu)

Um die geringst mögliche Dosis zu erzielen, muss man von der unteren Dosisgrenze langsam in mehrwöchigen Intervallen und nur, wenn sich unter der gegebenen Dosierung keine Symptomabschwächung einstellt, aufdosieren. Die Zieldosis kann individuell nicht vorausgesagt werden. Die individuellen Unterschiede sind groß (300 % und mehr). Wirkeffekte sind abhängig von Dosis und Zeit. Unter Neuroleptika vergehen bis zum Eintreten einer Remission oft 12-24 Wochen in Einzelfällen (15 %) treten sie sogar erst nach 6 bis 12 Monaten ein. Oft tritt nur eine Teilremission ein. Auch der Endpunkt dieser Teilremission ist unbestimmt und bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Häufig wird die Dosis vorzeitig erhöht oder sogar eine Kombinationstherapie begonnen, so dass es zu Überdosierungen („overshooting“) mit mehr Nebenwirkungen kommt. Die sog. initiale dysphorische Reaktion ist einer der besten Prädiktoren für spätere medikamentöse Non-Compliance. Dadurch entsteht ein Widerspruch zwischen schneller Symptomremission und langfristiger Einnahmefähigkeit. Kein neurobiologischer Befund stützt die herrschende Praxis forcierter neuroleptischer Symptomsuppression. Oft ist die längerfristige Einnahmefähigkeit jedoch von entscheidender Bedeutung. Weil die Rückbildung von Symptomen unter einer gewählten Dosis sich über mehrere Wochen hinzieht und die Remission in vielen Fällen zugleich unvollständig ist, wird die Dosis meist zu früh erhöht und auch dann noch weiter gesteigert, obwohl keine weitere Remission mehr zu erzielen ist.

Für Aripiprazol (Abilify®) ist die Dosis von 2 mg fast so wirksam wie 10-30 mg. Für Amisulprid (Solian®) war die 100 mg Dosis nur geringfügig weniger wirksam als höhere Dosen. Für Olanzapin (Zyprexa) liegt die Effekt-Dosis 95% (ED95) vermutlich bei 18-20 mg. Unter Quetiapin (Seroquel) fanden sich unter 150 mg die größten Effekte. Höhere Dosierungen, insbesondere 750

mg/Tag waren weniger effektiv.

Nur für Clozapin finden sich bei partiellen bzw. Non-Respondern bessere Effekte bei höheren Plasmaspiegeln. Daher liegen die Dosierungen häufig über 400 mg. Die individuelle Dosis kann jedoch auch deutlich tiefer liegen. Deshalb ist auch hier eine langsame Dosiserhöhung bedeutsam. Wenn sich unter üblichen Dosierungen keine Response einstellt, gelingt eine Dosisfindung am besten durch Blutspiegelkontrollen (mindestens 350 – 400 ng/ml)

Die folgende Tabelle aus Davis & Cheng 2004 fasst die ermittelten ED50 und ED95 zusammen:

Präparat	Handelsname	Effekt-Dosis 50%	Effekt-Dosis 95%
Risperidon	Risperdal	2mg/d	4mg/d
Risperidon Depot	Risperdal Depot	15mg/mo	50mg/mo
Olanzapin	Zyprexa	9mg/d	>16mg/d
Quetiapin	Seroquel	80-215mg/d	150 – 600mg/d
Amisulprid	Solian	50mg/d	200mg/d
Ziprasidon	Zeldox	63mg/d	120 – 160mg/d
Aripiprazol	Abilify	<1,5mg/d	10mg/d
Clozapin	Leponex, Lanolept		>400mg/d

Auch eine effektive Dosis von 50% (ED50) ist bei einem Anteil der Patienten bereits ausreichend, weil die individuelle ED95 Dosis um den ermittelten Wert streut. Für den Patienten ist aufgrund dieser individuellen Varianz zur optimalen Dosisfindung eine

Annäherung durch langsame Aufdosierung deshalb nicht zu umgehen. Leitlinien mit definierten Dosierungen werden dem nicht gerecht. Bei identischen oralen Dosierungen haben Frauen häufiger höhere Blutspiegel als Männer. Dies kann zu verstärkten Nebenwirkungen führen. Dies ist nachgewiesen für Risperidon, Quetiapin (insbesondere bei Kombination mit Valproat), Olanzapin und Clozapin.

Zur sinnvollen Höhe prophylaktischer Dosierungen existieren kaum Studien. Bei bereits niedrigen Akutdosierungen scheint auch die erforderliche Erhaltungsdosierung geringer zu sein. Die Höhe der notwendigen neuroleptischen Medikation ist auch abhängig von der Qualität der psychosozialen und psychotherapeutischen Behandlung und dem therapeutischen Milieu. Z.B. konnte Luc Ciompi in einer Vergleichsstudie zeigen, dass in einem reizgeschützten psychosebegleitenden Milieu Neuroleptikadosierungen auf 1/3 der sonst üblichen Dosis herabgesetzt werden können.

Therapeutisch begleitete Reduktion und Absetzversuche

Sie sind nur unter therapeutischer Begleitung anzuraten. Eine Dosisreduktion muss langsam, z.B. um 10 % alle 4-6 Wochen erfolgen. Bei Medikation über mehr als 5 Jahre sollte die Reduktion über 2 Jahre erfolgen. Bei mehreren Medikamenten sollte immer nur eine Substanz reduziert werden und mit der begonnen werden, auf die vermutlich am leichtesten verzichtet werden kann. Der Beginn sollte unter Bedingungen psychischer und sozialer Stabilität erfolgen. Häufig ist zunächst nur die Behandlung mit einer geringeren Dosis zu erreichen. Weitere längerfristige therapeutische Begleitung ermöglicht später oft eine weitere Reduktion auf eine sehr geringe Dosis. In 25 %-60 %

der Fälle ist ein vollständiges Absetzen möglich. Im Gegensatz dazu ist ein unbegleiteter häufig abrupter Absetzversuch von Patienten weitaus risikoreicher.

Umgang mit „Non-Compliance“

50% bis 75% (z.B. CATIE) der psychotischen Patienten lehnen mittelfristig die Einnahme von Medikamenten ab (sog. Non-Compliance). Auch die atypischen Neuroleptika haben – ganz im Gegensatz zu den ursprünglichen Erwartungen und Behauptungen – an den hohen Non-Compliance Raten so gut wie nichts geändert. Insgesamt liegen z.B. in der CATIE-Studie die Abbruchquoten über 18 Monate bei 75 %, einzelne Atypika schneiden sogar noch schlechter ab als das Typikum Perphenazin. Sog. „Non-Compliance“ oder Behandlungsabbruch ist kein reines Naturgesetz

oder ein Krankheitsmerkmal sondern wesentlich auch eine Reaktion auf das Behandlungsangebot. In den entwickelten finnischen Therapiemodellen mit Familien und sozialen Netzwerken und selektiver Neuroleptika- Behandlung liegt sie für Ersterkrankte über einen 5-Jahres-Zeitraum bei 18 % (1. historische Kohorte) bzw. 5 % (2. historische Kohorte). Angesichts der nachweislich kaum besseren Prognose der Schizophrenie seit Einführung der Neuroleptika und der wissenschaftlich mehrfach nachgewiesenen erhöhten Mortalität durch Neuroleptika ist es unethisch und ungerechtfertigt, Patienten keine Wahlalternative zu geben, zumal diese nach wissenschaftlichen Erkenntnissen möglich wäre.

Non-Responder

Patienten, die nachweislich Non-Responder sind, muss spätestens nach einem vorangegangenen Behandlungsversuch mit Clozapin und evtl. mit einem 2. Neuroleptikum die Möglichkeit gegeben werden, unter guter psychosozialer Begleitung die Medikation zu reduzieren und vollständig abzusetzen.

Neuroleptika in der Geriatrie

Die als problematisch anzusehende Verordnung von Neuroleptika bei älteren (geriatrischen) Patienten erfolgt aus unterschiedlichen Gründen, meist zur Verhaltenssteuerung und betrifft häufig multimorbide Patienten. Das Mortalitätsrisiko, Risiko von Herzversagen, Schlaganfällen und schweren Zwischenfällen ist bei älteren Patienten im Zusammenhang mit der Einnahme konventioneller und atypischer Antipsychotika deutlich erhöht. Die Ursachen dafür sind nicht eindeutig. Da auch die Anwendung von älteren typischen Antipsychotika mit erhöhter Sterblichkeit verbunden ist, besteht zunehmend Konsens, dass Antipsychotika insgesamt bei dieser Patientengruppe sehr zurückhaltend eingesetzt werden sollen.

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie an 165 Patienten, die alle bis zum Beginn der Studie mit Neuroleptika behandelt worden waren, zeigte sich bei den Patienten, die weiter mit Risperdal (67%) und Haloperidol (26%) behandelt wurden nach 36 Monaten eine signifikant verdoppelte Todesrate von 59% vs. 30% und nach 42 Monaten von 52 % vs. 26 % im Vergleich zu den Patienten, bei denen nach der Randomisierung für den untersuchten Zeitraum die Neuroleptika abgesetzt wurden. Die mortalitätsfördernden Effekte zeigen sich jedoch auch schon in der ersten Woche mit einem 10-fach erhöhten Schlaganfallsrisiko. Die verharmlosende Werbung einzelner Hersteller für die Anwendung dieser Substanzen steht im Kontrast zu deren erheblichen Risiken. Dies unterstützt eine leichtfertige Verschreibungspraxis. Die Firma Lilly wurde im Januar 2009 von dem US-amerikanischen Justizministerium zur Zahlung von 1.415 Mrd. \$ für Off Label Marketing seines Antipsychotikums Olanzapin (Zyprexa) bei Demenz verurteilt, die höchste bisher so verhängte Strafe.

Nichtmedikamentöse Therapien finden bei der Behandlung der Demenz einen unzureichenden Einsatz, obwohl Pilotstudien für einzelne Strategien viel versprechende Hinweise auf ihre Wirksamkeit geben.

Burn-out

Das Burn-out ist im ICD-10 nicht als eigenständige Diagnose erfasst, es wird vielmehr unter der Ziffer Z 73.0 – bei Problemen mit Bezug auf Schwierigkeiten bei der Lebensbewältigung, welche den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten führen – angeführt. Vieles spricht dafür, dass es sich um eine Sonderform der Depression handelt, manche Autoren grenzen diese beiden Krankheiten jedoch voneinander ab und zählen das Burn-out zur Anpassungsstörung.

Betroffen sind inzwischen Menschen aller Altersstufen (z. B. auch Schüler) und aller Berufsgruppen. Die Erstbeschreibung erfolgte durch den Psychoanalytiker Freudenberg in den frühen 1970-iger Jahren; betroffen waren damals vor allem Menschen in helfenden Berufen. Bislang existiert kein standardisiertes, allgemeingültiges Vorgehen, um eine Burn-out-Diagnose zu stellen – vielmehr liegt diese Diagnosestellung im ärztlichen Ermessen. In den gängigen Burn-out-Messinstrumenten [Shirom Melamed Bourn-out Fragebogen (SMBQ), Oldenburger Burn-out-Inventar (OLBI), Kopenhagener Burn-out-Inventar (CBI), Schul-Burn-out-Inventar (SBI)] sind keine differentialdiagnostischen Screeningtools integriert. Jedoch können etwa mittels MBI Burn-out-Simulanten relativ sicher entlarvt werden. (HTA-Bericht DIMIDI 2010, http://portal.dimidi.de/de/hta/hta_berichte/hta278_bericht_de.pdf)

Die Inzidenz ist besonders gut bei Ärzten und Lehrern (jeweils bis 50 %) untersucht.

Vier Dimensionen sind beim Burn-out vor allem betroffen, dies mit unterschiedlicher Stärke der Ausprägung:

1. die Emotionale Erschöpfung (hat vielfach das Bild einer klassischen Depression)
2. die Depersonalisation des Betroffenen (fällt häufig zuerst Angehörigen oder ArbeitskollegInnen auf und ist durch Veränderungen der Persönlichkeit, wie Zynismus u. ä., geprägt)
3. die verminderte Leistungsfähigkeit und vermehrte Leistungsunzufriedenheit (die häufig zum Hausarzt führen und vom Betroffenen vielfach subjektiv organisch interpretiert wird)
4. die vitale Instabilität, die sich mit allen erdenklichen psychosomatischen Symptomen zeigen kann.

Der Ablauf spiegelt sich häufig innerhalb von 12 Stadien, wobei die Stadien nicht der Reihe nach auftreten müssen und nicht zwingend sind:

1. der Zwang, sich beweisen zu müssen
2. verstärkter Einsatz; es wird nur wenig delegiert
3. subtile und offene Vernachlässigung eigener Bedürfnisse, soziale Isolation oder auch Hyperaktivität, Unzuverlässigkeit
4. Verdrängen von Konflikten, chronische Müdigkeit, Schmerzsymptome
5. Umdeutung von Werten, Abgestumpftheit
6. verstärkte Verleugnung der auftretenden Probleme und Konflikte, Intoleranz, Zynismus
7. Rückzug, Anstieg des Gebrauchs von Suchtmitteln, z. B. Alkohol, Nikotin, Kaffee, Medikamente und Essen
8. offensichtliche Verhaltensänderungen, wie Selbstvernachlässigung - auch des Körpers
9. Verlust des Gefühls für die eigene Persönlichkeit, Sinnlosigkeitsgefühle
10. innere Leere
11. Depression
12. völlige Erschöpfung bis hin zur Suizidalität.

Ab Stadium 6 wird es für den Betroffenen immer schwieriger, aus eigenen Kräften gegenzusteuern, externe Hilfe ist meist unabdingbar.

Die hausärztliche Begegnung mit dem Betroffenen und die Intervention hängen stark von der Phase und der Ausprägung der Symptome ab; klare Interventionsstudien und Empfehlungen fehlen aber trotz vieler Veröffentlichungen zu diesem Thema noch.

Je nach Symptomatik müssen differenzialdiagnostische Überlegungen gestellt werden (siehe u.a. DD bei Depression), die Ausprägung der Symptome ist auch anleitend für die therapeutischen Strategien. Besonders wichtig erscheint ein Time-out, also die Trennung von der belastenden Umgebung. Diese sollte eine rein erholende, regressive Phase von bis zu 2 Wochen beinhalten; spätestens dann ist es wichtig, dass der Betroffene sich aktiv mit seinem Leben auseinandersetzt, die auch bisher seinen inneren „Akku“ aufgeladen haben (Sport, Kultur, Menschen, Hobbys etc.). Ist dies etwas stabilisiert, scheint es unerlässlich für den weiteren Symptomverlauf, dass aktiv Strategien für eine mögliche Rückkehr an den zuletzt belastenden Ort entwickelt werden. Dies inkludiert auch die Reflexion der unbewussten eigenen Anteile, die zur Burn-out-Spirale geführt haben.

Ist eine Rückkehr an den Arbeitsplatz überhaupt nicht mehr denkbar, dann sollte bereits hier über Alternativen nachgedacht werden. Ein Krankenstand, der insgesamt über 3 Monate hinausgeht, ist zu vermeiden, da eine zu lange Regressionsförderung auftreten würde und diese für den Betroffenen bis zur Invalidisierung führen kann!

Als weitere Unterstützungsmaßnahmen kommen Psychopharmaka, insbesondere bei gravierenden Schlafstörungen, in Betracht – der Betroffene sollte aber insbesondere hier darauf hingewiesen werden, dass dies nur eine unterstützende Maßnahme sein kann, seine individuelle Problematik (Abgrenzungsproblem, Selbstwahrnehmung, Interessen außerhalb des betroffenen Lebensbereiches, Ausgleich etc.) damit aber keinesfalls behandelt werden kann. Ein leichtes Persistieren der Symptomatik zu einem späteren Zeitpunkt ist nicht zwangsläufig ein Rückfall, sondern vielfach das Zeichen, dass die Lebenssituation (Arbeit, Beziehungen, Selbstbild) noch detaillierter adaptiert werden sollte. Bei besonders schwerwiegenden Verläufen sind auch spezielle stationäre Therapieeinrichtungen für den Betroffenen hilfreich.

Depression

🧐 Wiederkehrende depressive Episoden werden als major depressive disorder bezeichnet und haben eine Prävalenz von 5.4 – 8.9 %, und sind damit gleich häufig wie die koronare Herzerkrankung. Bipolare Erkrankungen haben eine Prävalenz von 1.7 – 3.7 %. 75-85% der Erkrankten leiden an wiederkehrenden depressiven Episoden. Depression wiederum kann zu sekundären Erkrankungen führen: Selbstmordrisiko, Unfälle, Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen und Schlaganfälle treten bei Depressiven häufiger auf. (1) Patienten mit KHK und Depression haben eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Patienten ohne Depression, das Sterberisiko ist drei mal höher (2)

Die frühere Unterscheidung endogene und reaktive Depression ist überholt. Kurz vor dem erstmaligen Auftreten einer depressiven Episode lassen sich typische Ereignisse feststellen: Partnerschaftskonflikte, Scheidung, Tod eines nahen Verwandten, Kränkungen oder Überforderung am Arbeitsplatz. Gemeinsam ist diesen die Bedrohung oder der Verlust zwischenmenschlicher Beziehungen.

Zwischenmenschliche Beziehungen gelten als Schutzfaktor gegen die Aktivierung von Stressgenen.

Doch nicht jeder Verlust führt zur Depression, was ist die Ursache dass es nicht zur normalen Trauerreaktion sondern zur Depression kommt? Für eine besondere Sensibilität gegenüber belastenden Ereignissen sorgen frühe, durch bedrohte Beziehungen oder Verluste geprägte Erfahrungen, oft in den ersten Lebensjahren. In den ersten Lebensjahren bedeutet der Verlust der Bezugsperson eine absolute Alarmsituation mit Aktivierung der Stresshormone. Diese Erfahrungen werden in den Nervenzellnetzwerken des limbischen Systems abgespeichert. Bei den Betroffenen werden in späterer Zeit auftretende kritische Ereignisse besonders leicht als alarmierend bewertet, es kommt zu einer seelischen und körperlichen Alarmreaktion durch Aktivierung des Stressgens CRH (3) die in der Depression münden kann. Durchschnittlich 2-5 Jahre nach der ersten depressiven Episode kommt es bei mehr als der Hälfte der Erkrankten zu einer neuerlichen depressiven Episode, als Auslöser genügen weit geringere Belastungen, bei mehrfachen Rezidiven scheinen sie ganz zu fehlen. Immer geringere Reize sind in der Lage die Reaktion in gleicher Stärke auszulösen, diesen Mechanismus nennt man Bahnung. Ähnliche Phänomene sind vom Schmerzgedächtnis und von der posttraumatischen Belastungsstörung bekannt. Diese Theorie wird durch Erforschung der biographischen Vorgeschichte und Experimente mit der „subliminalen“ Stimulation untermauert. Die Reaktion auf bewusst nicht wahrnehmbar in einem Film nur für Bruchteile von Sekunden eingeblendete Bilder und Worte zum Thema Trennung und Verlust wurde bei Gesunden und Depressiven im beschwerdefreien Intervall verglichen. (4)

Behandlung der Depression:

Es gibt Hinweise, dass nur mit Antidepressiva behandelte Patienten früher und häufiger neuerliche depressive Episoden erleiden (5) Antidepressiva können in neuronalen Netzwerken gespeicherte Verhaltensmuster nicht löschen. Für leichte Fälle der Depression ist eine psychotherapeutische Behandlung die Methode der Wahl. Als erfolgreichste Methode gilt die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) aber auch Verhaltenstherapie und Familientherapie haben ihren Stellenwert. Bei schwereren Depressionen sind Antidepressiva meist unverzichtbar, sollten aber nur in Kombination mit Psychotherapie angeboten werden.

SSRI sind für schwere Depressionen nicht geeignet.

1) Mann J.: The medical management of depression. NEJM 353: 1819-1834 (2005)

2) Frasure-Smith N, et al.: Social support, depression and mortality during the first year

after myocardial infarction. Circulation 1001: 1919-1924 (2000)

- 3) Holsboer F, et al.: *Blunted corticotropin response and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. NEJM 311:1127 (1984)*
- 4) Slipp S.S, Nissenfeld S.: *An experimental study of psychoanalytic theories of depression. Journal of the American Academy of Psychoanalysis 9: 583-600 (1981)*

Depressionen stellen mit einer Lebenszeitprävalenz von 17% und einer Stichtagsprävalenz von 10% ein massives gesundheitliches Problem dar. Der Schwerpunkt dieser kurzen Zusammenfassung die „Arznei und Vernunft“ zur Basis hat, aber zusätzlich das Bio-Psycho-Soziale Modell bis zum Rezeptor-Polymorphismus einbezieht, liegt auf evidenzbasierter Pharmako- und Psychotherapie.

Entstehung der Depression - das bio-psycho-soziale Modell

Jeder Mensch durchlebt bei Schicksalsschlägen eine Trauerphase, bei der Mehrzahl klingt diese Trauer nach einiger Zeit wieder ab, nur ein Teil erlebt aber eine depressive Episode. Bei etwa 50% davon kommt es zu wiederholten depressiven Episoden, selten treten auch biphasische Verläufe auf.

Worin unterscheidet sich die normale Trauer-Reaktion von der depressiven Episode?

Im Gegensatz zur Trauer ist beim Depressiven das Selbstwertgefühl stark beeinträchtigt. Des Weiteren sind bei depressiven Episoden die Intensität und die Dauer der Reaktion gegenüber der Trauer verlängert. Übergangsbereiche werden auch als pathologische Trauer bezeichnet.

Was entscheidet, ob eine natürliche Trauerreaktion oder eine depressive Episode entsteht?

Die Genforschung hat einen Polymorphismus in der 5HTT-Promotorregion als Ursache gefunden. Es ist anzunehmen, dass es noch weitere Polymorphismen gibt, der hier vorgestellte gibt einen exemplarischen Einblick in das Wie und Warum.

In der 5HTT-Promotorregion existiert ein kurzes (engl. S wie short) und ein langes (engl. L wie long) Allel. In der Bevölkerung tragen etwa 16% ein homozygotes S/S Allel. Das L-Allel bewirkt gegenüber der S-Variante eine fünfmal stärkere Freisetzung von Serotonin, letzteres übt u.a. einen hemmenden Einfluß auf das Angstzentrum des Mandelkerns aus. Dies erklärt die Wirkung von SSRI auch auf Panikstörungen. Serotonin hat aber auch andere Wirkungen: Blutdruckanstieg Herzerkrankungen, Unruhe, Durchfälle beispielsweise, deshalb ist die Erhöhung der Serotoninspiegel im Körper ein zweischneidiges Schwert.

Sind Träger des homozygoten S-Allels von Geburt an depressiv?

Träger der S/S-Allel-Kombination sind primär nicht depressiv, aber sie werden als ängstlich, hypochondrisch beschrieben, erst eine schwere psychische Belastung führt zum Ausbruch der Depression.

Was sind die typischen Auslöser einer depressiven Episode?

Verlust eines Partners, des Arbeitsplatzes, existentielle Bedrohungen, narzisstische Kränkung. Als die drei wesentlichen Säulen innerer Balance können der Bildungs-/Arbeitsbereich, die früheren und besonders die gegenwärtigen Beziehungen und die Beziehung zu sich selbst gesehen werden. Ist davon eine oder mehrere Säulen irritiert oder bedroht so kann der psychische Apparat überfordert werden und ein adäquater Umgang und Lösungsprozess ist vorübergehend oder auf längere Sicht hin nicht mehr möglich. Bei wiederholten depressiven Episoden genügen als auslösende Belastungssituationen meist geringfügige Kränkungen, und scheinen bei längeren Verläufen oft ganz zu fehlen. Dieses Phänomen bezeichnet man als Bahnung. Mehrfach wiederholte Abläufe werden im Rahmen der neuronalen Plastizität

durch verstärkte neuronale Vernetzung erlernt, derselbe Mechanismus liegt dem Schmerzgedächtnis zu Grunde. Die frühere Unterscheidung in reaktive und endogene Depression ist überholt, das Bio-Psycho-Soziale Modell erklärt nun, dass beides dieselbe Erkrankung in verschiedenen Stadien ist.

Was entscheidet, ob es zu wiederholten depressiven Episoden oder zum Übergang in eine bipolare Störung kommt?

Medikamentöser Ersatz des fehlenden Serotonins kann die depressive Symptomatik messbar mindern, hat aber keinen Einfluss auf die neuronale Plastizität. Tragfähige zwischenmenschliche Bindungen stellen einen Schutzfaktor dar, der über neuronale Wachstumsfaktoren wie BDNF u.a. eine Schutzwirkung hat, und der Bahnung neuerlicher Episoden vorbeugt. Psychotherapie kann als professioneller Aufbau einer zwischenmenschlichen Bindung verstanden werden. Es zeigt sich, dass mit Psychotherapie behandelte Depressive nur halb so oft ein Rezidiv oder den Übergang in eine bipolare Störung erleiden, im Vergleich zur ausschließlich medikamentösen Therapie.

Besonderheiten bei alten PatientInnen

Depressionen sind im Alter häufig, sie sind meist symptomarm, besonders die körperlichen Beschwerden erschweren die Diagnose. Depressionen im Alter sprechen auf Antidepressiva und / oder Psychotherapie vergleichbar gut an wie bei jungen PatientInnen, Nebenwirkungen der Antidepressiva sind bei älteren Menschen häufiger und ernster, wegen der Multimorbidität sind Arzneimittelinteraktionen häufiger und gefährlicher. Es gibt kein ideales Antidepressivum für den alten Patienten. Psychotherapie wird bei Depression im Alter selten angewandt, obwohl sie von den PatientInnen oft gewünscht wird.

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

Depressionen im Vorschulalter sind äußerst selten, die Prävalenz liegt bei <1%, im Volksschulalter liegt sie bei 2%, steigt in der Pubertät auf 6%, danach gleicht sie dem Erwachsenenalter. Die Symptome sind Schulversagen, unklare Schmerzzustände, Enuresis, Stimmungslabilität und autodestruktives Verhalten. Unter medikamentöser antidepressiver Behandlung zeigt sich eine starke Erhöhung des Suizidrisikos (a-t 2005; 36: 45-7), in Österreich ist kein Antidepressivum für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen (A&V S:13)

Was Angehörige wissen müssen

Gut gemeinte Aufmunterungsversuche wie „nimm dich zusammen“ helfen nicht weiter, sondern vermitteln nur das Gefühl versagt zu haben, und setzen den Erkrankten noch mehr unter Druck. Die Bereitschaft, immer für ein Gespräch zur Verfügung zu stehen – falls dies vom Erkrankten gewünscht wird – ist hingegen hilfreich.

Der Weg einer Psychotherapie wird immer auch ein persönlicher Klärungsprozess sein, sodass der Betroffene sich selbst, seinen Bedürfnissen und Gefühlen wieder stimmiger näher kommen kann. Ressourcen früherer Klärungsmodelle von innerlich konflikthafter Situationen werden dabei auch zu Rate gezogen.

Besonderheiten der bipolaren Störung

Die medikamentöse Therapie bipolarer Depressionen unterscheidet sich von jener der unipolaren Depression:

Nicht Antidepressiva sind hier Mittel der ersten Wahl, primär sollte ein Phasenprophylaktikum eingesetzt oder die Dosis optimiert werden (A&V S:21) Phasenprophylaktikum der 1. Wahl ist Lithium z.B. Quilonorm® (a-t 2004; 35: 2-4) für atypische Neuroleptika und Antiepileptika wird zwar eine Indikation beansprucht, hier besteht aber noch beträchtlicher Forschungsbedarf

(A&V S:21) deshalb kommen diese unseres Erachtens derzeit nur für klinische Studien in Betracht, der primäre Einsatz als Mittel 1. Wahl ist nicht vertretbar.

Wahl des Antidepressivums

In großen Akut-Studien konnte kein genereller Unterschied in der antidepressiven Wirksamkeit zwischen verschiedenen Substanzklassen gezeigt werden. SSRI sind bei schweren Depressionen Trizyklika unterlegen, zeichnen sich aber durch etwas geringere anticholinerge Nebenwirkungen aus. **Generell ist eine Monotherapie anzustreben!**

Im Rahmen einer Akut-Therapie kann eine Kombination mit einem Benzodiazepin notwendig sein, sollte jedoch nicht länger als vier bis maximal sechs Wochen gegeben werden.

Alternativen zur medikamentösen Behandlung

„Problem Solving“ Therapie

Frage:

- Unterscheiden sich eine medikamentöse Therapie, Problem Solving Treatment oder die Kombination beider Behandlungsformen in der Wirkung bei ambulant behandelten depressiven Personen?

Problem Solving Treatment ist eine Kurzform kognitiver Therapie. Sie fokussiert auf das Hier und Jetzt und hilft Patienten ihre eigenen Fertigkeiten und Ressourcen besser zu nutzen. Es wird ihnen erklärt, dass ihre Beschwerden mit psychosozialen Problemen zusammenhängen. Gelingt es diese Probleme zu lösen, könnten sich ihre Symptome bessern. Problem Solving erfolgt in folgenden Schritten:

Klärung und Definition des Problems, Wahl erreichbarer Ziele, Lösungsoptionen generieren, Wahl bevorzugter Lösungen, Implementierung bevorzugter Lösungen, Evaluation

- Ist Problem Solving Treatment von ausgebildeten Hausärzten oder Krankenschwestern angewendet gleich wirksam?

Einschlusskriterien:

- Personen mit behandlungsbedürftigen Depression, die vom Hausarzt zugewiesen werden.
- 18-65-j Personen
- >12 Punkte auf der 17 Item zählenden Hamilton Skala
- mindestens 4 Wochen dauernde Erkrankung
- Selektion durch 24 Hausärzte, Beurteilung binnen 48h

Ausschlusskriterien:

- Zusätzliche vorausgehende psychiatrische Erkrankung, Schizophrenie, Toxikomanie, psychotische Züge, Antidepressiva im vergangenen Monat, hohe Suizidalität, psychologische Vorbehandlung, Hirnschaden, Lernschwierigkeiten, körperliche Erkrankung

Studiendesign:

- randomisierte kontrollierte klinische Vergleichsstudie von 4 Behandlungsformen

Studienort: Oxfordshire, England

Intervention:

- Randomisierte Zuteilung in eine der folgenden Gruppen
- Problem Solving Treatment durch Hausärzte oder
- Problem Solving Treatment durch Krankenschwester oder
- Antidepressiva (Fluvoxamin, Initialdosis 100mg, oder Paroxetin (Initialdosis 20mg) oder

- Kombination von Antidepressiva und Problem Solving Treatment
- Sechs Konsultationen in der ersten, zweiten, dritten und fünften Woche und nach zwei und drei Monaten. Der Therapeut konnte eine zusätzliche Konsultation anbieten
- Nach drei Monaten wurden die Patienten an ihre Hausärzte zurück gewiesen. Die Hausärzte wurden angewiesen, Patienten mit einer wirksamen medikamentösen Therapie während 4 Monaten weiter zu behandeln und dann vorsichtig auszuschleichen.

Studiendauer: 1 Jahr

Outcome:

- nach sechs Wochen, 3 und 12 Monaten wurden die Patienten mit der Hamilton Rating Scale durch einen Interviewer in die Gruppen geheilt, gebessert und unverändert eingeteilt.
- Weitere Instrumente zur Beurteilung des Therapieeffektes waren
- Clinical interview schedule durch Interviewer
- Beck depression inventory durch Patient
- Modified social adjustment schedule durch Patient

Resultat:

- In allen untersuchten Gruppen tritt binnen drei Monaten eine deutliche Besserung ein.
- Die Besserung erfolgt in allen Gruppen, unabhängig der Therapieform ohne signifikante Unterschiede
- Die Besserung ist bei der Problem Solving Treatment Gruppe unabhängig davon, ob der ausgebildete Therapeut Arzt oder Krankenschwester ist.
- 29.2% der Patienten sind ein Jahr nach Studienbeginn unverändert depressiv.

Verfasser: Michael Peltenburg, 07.06.2000© 2000 Hortenzentrum

Originalarbeit:

Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. Mynors-Wallis M et al. BMJ (2000) 7226: 26-30

Kommentar: Die vorliegende Arbeit zeigt gleich gute Resultate mit PST, SSRI und beiden Methoden kombiniert. Bei Beurteilung nach 3 Monaten ergeben sich noch geringe Unterschiede zugunsten des SSRI, nach 1 Jahr sind die Resultate identisch. Allerdings ist bekannt, dass ausschließlich mit Medikamenten behandelte depressive Episoden früher und 2x häufiger rezidivieren, und 2x häufiger in einer bipolaren Erkrankung münden als bei Psychotherapie. Daher ist der „Problem solving Therapie“, und in schweren Fällen die Zuweisung zur Psychotherapie Methode der 1. Wahl! Eine Behandlung mit Psychopharmaka kann zu Behandlungsbeginn zusätzlich notwendig und sinnvoll sein, damit der Erkrankte den Leidensdruck ertragen kann, soll aber nur zusätzlich und nicht anstatt angeboten und zeitlich begrenzt werden. Eine einfache Vorgehensweise für nicht als PsychotherapeutInn Ausgebildete gibt das nächste Kapitel.



„Take five“ Hausärztliche Beratung bei Konfliktsituationen

1. Der Kranke muss sich die Frage stellen in welcher seiner Beziehungen das wirkliche Problem auftritt: manchmal werden Probleme verlagert, von einem Problem mit einem Vorgesetzten zur Partnerbeziehung oder umgekehrt.
2. Die/der Betroffene sollte ein realistisches Ziel, welche Verbesserung in der Beziehung erreicht werden soll, formulieren. Hier sollten nicht materielle sondern emotionale Wünsche im Vordergrund stehen (Anerkennung, Zärtlichkeit...)
3. Die/der Betroffene sollte das Problem mit einer Vertrauensperson besprechen. Es ist

nicht sinnvoll in solchen Gesprächen Verbündete für eine Auseinandersetzung zu suchen, sondern dabei sollte das Problem besonnen beraten werden. Diese Vertrauensperson kann eine Freundin, der Bruder oder auch der/die HausärztIn sein.

4. Die/der Betroffene soll dem Beziehungspartner in einer entspannten Situation den Wunsch nach einer Aussprache mitteilen. Das Gesprächsklima soll freundlich sein, zu Beginn sollte man dem Partner kurz mitteilen, was man an ihm am meisten schätzt um dann im ruhigen Ton den Wunsch vorzutragen.
5. Raten Sie dem Betroffenen sein soziales Netz dichter zu knüpfen, d.h. Freundschaften zu pflegen, an gemeinschaftlichen Aktivitäten bewusst teilzunehmen. Der beste Schutz vor Depression ist mit verschiedenen Menschen in guter persönlicher Beziehung zu stehen. Auch sich zwischendurch als Kompensation selbst eine Freude zu machen - dies in kurz und mittelfristigen Zielen formuliert, zum Beispiel sich einen lange gehegten Wunsch wie ein besonderes Kleid oder eine Reise zu „spendieren“ - ist sinnvoll.

Zuweisung zur Psychotherapie

Patienten die eine Psychotherapie brauchen, müssen vor Beginn der Therapie von einem Allgemeinmediziner oder Facharzt für Psychiatrie untersucht werden. Es soll die Notwendigkeit der Psychotherapie geprüft, und somatische Erkrankungen die eine Depression imitieren könnten ausgeschlossen werden.

Wichtig:

Abklärungen bei psychologisch – psychosomatischen Erkrankungen sollten am Beginn einmalig gemacht werden, eine Wiederholung von körperlicher Abklärung bei keiner Symptomerweiterung führt im Regelfall nur zur organischen Fixierung des Betroffenen!

Eine psychologisch – psychosomatische Erkrankung ist keine Ausschlussdiagnose, sondern verlangt eine entsprechende Konfliktodynamik des Betroffenen. Eine entsprechende Erkrankung ist selten nur psychisch, körperlich oder genetisch bedingt, sondern ähnlich einem Mosaik durch verschiedenste Faktoren determiniert.

Differentialdiagnosen bei Patienten mit psychologisch-psychiatrischen Erkrankungen in der Allgemeinpraxis (z. B. in der Ausstellung einer Psychotherapiebestätigung):

1. Depressive Störungen:

Anamnese:

Spez. Aspekte sind im Sinne des Biopsychosozialen Konzeptes zu beachten und in diagnostische Überlegungen einzubeziehen

- Klassische Stimmungsbilder: gedrückt, antriebslos, freudlos, Gefühlsverlust, innere Leere, Hoffnungslosigkeit, Angst, dauerndes Grübeln
- Körperliche Symptome: Schlafstörungen, Libidoverlust, Schmerzgefühl, Kältegefühl, Appetitverlust, Gewichtsverlust, DD: SAD
- Aber: Depression des Mannes: häufig Missverhältnis zwischen Gefühlswahrnehmung und -äußerung, oft Kompensation durch Arbeit und Sport, Alkohol – Co-Abhängigkeit, Aggression, riskantes Verhalten, Feindseligkeit. Nur ½ so oft Depressionen bei Männern wie bei Frauen, aber bis 5 x häufiger Suizid!

Emotionalität:

Vorschulalter: Undifferenzierte Ausdrucksformen, wie Schreien, anhaltendes Jammern, Reizbarkeit, Anhänglichkeit, Appetitmangel, Umtriebigkeit oder Apathie

Schulalter: Impulsdurchbrüche, Frustrationsintoleranz, nächtliche Angstzustände

Adoleszenz: Gefühl innerer Leere, Freudlosigkeit, Selbstunsicherheit, Müdigkeit, diffuse, schwer einschätzbare Suizidalität

Verhalten:

Vorschulalter: Spielunlust, gestörtes Essverhalten, psychomotorische Verlangsamung

Schulalter: Schulversagen, sozialer Rückzug, autodestruktives Verhalten, Autostimulation (exzessive Masturbation)

Adoleszenz: Antriebsmangel oder ungerichtete Steigerung des Antriebs, Verlust von Interesse, zielgerichteter Aktivität, Konzentration und Aufmerksamkeit, Verlangsamung der Denk- und Handlungsabläufe

Somatische Befunde:

Vorschulalter: Allgemeine Entwicklungsverzögerung, Gewichtsverlust, Infektanfälligkeit, Schlafstörungen, Enuresis, Enkopresis

Schulalter: Enuresis, Enkopresis, Störungen des Ernährungsverhaltens, unklare Schmerzzustände

Adoleszenz: Druckgefühl in Brust und Magen, Appetitverlust, Libidoverlust, Kopf- und Rückenschmerzen, Schlafstörungen, Unfähigkeit zu Entspannung und Erholung

Klinische Untersuchung:

grobneurologischer Status (DD siehe unten)

internistischer Status (Lymphknotenstatus, Cor, Leber, ...)

Labor: BB, Elyte, Leber/Nierenfunktionsparameter, Schilddrüse, Vit. B12, Entzündungsparameter

Apparative Diagnostik: EKG, in Ausnahmefällen EEG, cerebrales CT/MR

Spezielle organische Differenzialdiagnosen:

- Hirnorganische Depression bei Demenz oder Mb. Parkinson:

Die Häufigkeitsangaben zu depressiven Symptomen und Syndromen bei Demenz schwanken stark. Die verschiedenen Schweregrade an komorbider Depression scheinen etwa gleich häufig zu sein (sehr wenige depressive Symptome: 51 %; leicht: 27 %; mittelgradig bis schwer: 22 %). Eine depressive Episode entwickeln am ehesten die Demenzkranken, die in der Vorgeschichte oder familiär bereits mit Depressionen belastet sind. Eher häufiger, nämlich mit Prävalenzangaben von bis zu 50 %, finden sich Depressionen bei vaskulären und neurodegenerativen Hirnerkrankungen, die subkortikale Funktionskreise beeinträchtigen. Dies gilt vor allem für den Morbus Parkinson und die vaskuläre Demenz bzw. die Depression nach Schlaganfall.

Depression bei psychischen Komorbiditäten:

Häufig Komorbidität von Depression und Angst- /Panikstörungen, Substanzmissbrauch sowie Ess- und Persönlichkeitsstörungen (!Screeningfragen zur Differentialdiagnose!)

- Sekundäre/somatogene Depression: (Depression bei körperlicher Erkrankung; zum Beispiel bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Endokrinopathien, Infektionen etc.)

Depression und somatische Erkrankungen treten häufig gemeinsam auf.

Die Lebenszeitprävalenz für eine depressive oder eine Angststörung bei somatisch Kranken liegt bei ca. 40 %. Neurologische, endokrine und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Tumorerkrankungen werden häufig durch depressive Störungen kompliziert. Das gleichzeitige Vorhandensein einer depressiven Störung kann eine Verstärkung der körperlichen Symptome, eine schlechtere Anpassung an die Erkrankung, eine reduzierte Behandlungsadhärenz sowie vermehrte psychosoziale Funktionseinschränkungen prädisponieren.

Depression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen:

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) entwickeln im Lauf der Jahre deutlich öfter (27,2 %) eine Major Depression als Kontrollpersonen (12,3 %). In über der Hälfte der Fälle geht die affektive Störung der Darmerkrankung um mehr als zwei Jahre voraus!

Auf jeden Fall hat eine Depression einen negativen Einfluss auf den Verlauf von Mb. Crohn und Colitis ulcerosa: Depressive CED-Patienten kommen trotz moderner medikamentöser Therapie seltener in Remission und sie erleiden früher Rezidive. Außerdem lässt die Therapietreue nach, was sich auf die Darmerkrankung negativ auswirken kann.

Depression nach schweren Infektionserkrankungen:

Auch Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose, Influenza, Infektiöse Mononukleose oder Hepatitis, können zu Depressionen führen. Dabei scheint das Stresshormon Cortisol eine

zentrale Rolle zu spielen: Ebenso wie übermäßiger Stress führen auch Infektionskrankheiten zu einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol. In mehreren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass der Cortisolspiegel bei Depressiven stark erhöht ist. Eine entsprechende Erhöhung durch eine Infektionskrankheit lässt die Betroffenen somit anfälliger für eine Depression werden, macht sie jedoch nicht automatisch depressiv.

Depression und HIV:

Das HI-Virus kann affektive Veränderungen verursachen. Das ist beispielsweise dann der Fall, wenn das Virus in das Gehirn eindringt.

Opportunistische Infektionen sowie das HI-Virus selbst können den Stoffwechsel im Gehirn beeinflussen und somit eine Depression auslösen. Es kann auch zu demenziellen Symptomen wie bei einer Alzheimer-Erkrankung (HIV-Enzephalopathie) kommen. Als Folge der HIV-Enzephalopathie können Depressionen und Angstzustände auftreten.

Häufigkeit des Auftretens einer somatogenen Depression bei folgenden Erkrankungen (nach Preskorn): Tumorerkrankung (v.a. im Endstadium): 25–38 %, Schlaganfall: 27–35%
Nierenerkrankungen: 5–22 %, Chron. Schmerzsymptom: 35 - > 50 %, Epilepsie: 20–30 %, Mb. Parkinson: 30–50 %, Myokardinfarkt: 20 %, Diabetes mellitus: 10 %

Somatogene Depressionen

In der allgemeinmedizinischen Praxis können sich Patienten mit folgenden Erkrankungen mit einem depressiven Bild in der Praxis präsentieren:

Tumor, Metastase, Epilepsie, Enzephalitis, Meningitis, Multiple Sklerose, Mb. Parkinson (Frühstadium!), Myasthenia gravis, Cerebrovaskuläre Erkrankung, Hypo/Hyperparathyreodismus, Hypo/Hyperthyreose, Mb. Addison, Mb. Cushing, Phäochromozytom, Niereninsuffizienz, Hypo/Hyperglykämie, Akut intermitt. Porphyrrie, Hämochromatose, Hypokaliämie, Mb. Wilson, Herzinsuffizienz, Hyper/Hypotonie, Arteriosklerose, Anämie, Funikuläre Myelose, Leukämie, Tuberkulose, Pneumonie, Viruserkrankungen, Endokarditis, Arthritis, Hepatitis, Mononukleose, Paraneoplasien, Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa, Rheumatoide Arthritis, Mb. Meniere, COPD, Asthma bronchiale

Pharmakogene Depression:

Die pharmakogene Depression (durch Medikamente ausgelöste Depression) ist eine der verbreitetsten Depressionsformen. Diese wichtige Differentialdiagnose wird von Ärzten oft unterschätzt oder ignoriert.

POTENTIELL DEPRESSIONSAUSLÖSENDE MEDIKAMENTE

(komplette Stoffliste siehe Online-Skriptum im internen Bereich auf www.tgam.at)

Antihistaminika/Antiallergika, systemisch	alle Betablocker
Asthmamittel	diverse Bluthochdruckmittel
Blut und blutbildende Organe	Diuretika
Antianämika	Durchblutungsfördernde Mittel
Lipidsenker	alle Herzglykoside
Thrombozytenfunktionshemmer	Kalziumantagonisten
Akne- und andere Hautmittel zum Einnehmen	Andere Hochdruckmittel
alle Retinoide	Diverse Hormone
alle ACE-Hemmer	Diverse Antibiotika/Antiinfektiva
alle Alphablocker	Impfstoffe
Angiotensin-II-Antagonisten	Malariamittel
Antiarrhythmika	Diverse Zytostatika

Zytostatische Immunmodulatoren
 Antirheumatika (systemisch)
 Urikostatika
 Allopurinol
 Muskelrelaxantien
 alle Anticholinergika (häufig)
 Antidepressiva
 Antiepileptika
 Benzodiazepine
 alle Barbiturate
 alle Triptane
 alle Neuroleptika
 Nootropika
 alle Anticholinergika

Parkinsonmittel (dopaminerg)
 Dihydroergocryptin
 Glaukommittel
 Kontrazeptiva
 alle Alphablocker
 alle anabolen Steroide
 H₂-Antagonisten
 Insuline
 Prokinetika
 alle Protonenpumpenhemmer
 Vitamin D
 Immunsuppressiva

Quellen:

Vom Verdacht zur Diagnose, ABC der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Eine arznei-telegramm Publikation. 2. Aufl., Berlin, 1999; S. 185ff. Yvette Taché et al., Gastroenterology 2009; 136: 2058 – 2061 S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression Dezember 2009
 Th. R. Payk „Checkliste Psychiatrie und Psychotherapie“, Thieme 5. Auflage 2007
 wissen-gesundheit.de Autor(en): Dr. med. Günter Gerhardt, Svenja Niescken

2. ANGSTERKRANKUNGEN

Formen von Angsterkrankungen im ICD-10: Organische Angsterkrankung, Generalisierte Angststörung, Phobie, Panikstörung, gemischte Angst/ Depression

Patienten mit Angsterkrankungen zeigen eine allgemeine Angstsymptomatik: Unruhe, Unbehagen, Besorgnis, Körpermissempfindungen und vegetative Symptome; teilweise anfallsartig auftretend. Vor der Zuweisung eines Patienten/einer Patientin zu einer Psychotherapie wegen einer Angstneurose, Phobie, Panikstörung oder Mischform sollte die Möglichkeit einer körperlichen/medikamentösen Ursache (also eine organische Angststörung) ausgeschlossen werden!

Differentialdiagnosen der Angsterkrankungen in der allgemeinmedizinischen Praxis

Folgende Krankheiten und Substanzen können eine Angstsymptomatik hervorrufen

Hyperthyreose	Labor (TSH, T3 T4), nuklearmedizinisches Konsil
Hypoglykämie	Labor (Glucose, Insulin, Pro-Insulin, C-Peptid) Insulinom?
Hyperparathyreoidismus	Labor (Ca, Phosphat, PTH)
Hyperkortisolismus	Cushing?
Karzinoid	5-Hydroxyindolessigsäure im 24 h-Harn, Sonographie
Phäochromozytom	Katecholamine im 24 h-Harn
Paroxysmale Tachykardien	EKG
KHK mit Angina pectoris	EKG, Echokardiographie, Thoraxröntgen
Mitralklappenprolaps	Echokardiographie
Pulmonale Erkrankungen	COPD, Asthma bronchiale
Mb. Wilson	Labor (Cu, Coeruloplasmin)
Mb. Meniere	HNO Konsil
Enzephalitis, MS	Neurostatus, Liquor, neurologisches Konsil

Hirntumor	CT, MRT, neurologisches Konsil
Mb. Parkinson	Ruhetremor, Zahnradphänomen, Wachsgesicht
Epileptische Psychose	v.a. Temporallappenepilepsie: EEG, neurologisches Konsil
Angstauslösende PHARMAKA, DROGEN	Halluzinogene, Amphetamine, Kokain und andere Drogen Schilddrüsenhormone, Sympathikomimetika, Neuroleptika

Quelle: Th. R. Payk „Checkliste Psychiatrie und Psychotherapie“, Thieme 5. Auflage 2007

3. UNIPOLARE MANIE, MANISCHE EPISODE

Affektive Psychose mit aktuell manischer Symptomatik

Differentialdiagnosen:

Maniformes Syndrom bei organischen Hirnerkrankungen (z.B. vaskuläre Prozesse, frontotemporale Demenz, Frontalhirntumor)

Maniforme Symptome bei Schizophrenie

Stimulantienmissbrauch/Drogenintoxikation

Hyperthyme oder stimmungslabile Persönlichkeit

Symptomatische (somatogene, sekundäre) Manie:

Folgende Krankheiten und Substanzen können eine manische Symptomatik hervorrufen:

Medikamente, Drogen:

Steroide, ACTH

Antidepressiva

L-Dopa

Alkohol

Benzodiazepine

Barbiturate

Antikonvulsiva

Anticholinergika

Halluzinogene (z.B. Marihuana, Kokain, LSD)

Appetitzügler (Amphetamine)

Internistische Erkrankungen:

Chronische Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht, Hyperthyreose, Cushing Syndrom, Mb. Addison

Neurologische Erkrankungen:

Tumoren des ZNS, Epilepsie, Infektionen des ZNS, Multiple Sklerose, Ischämie

Quelle: Th. R. Payk „Checkliste Psychiatrie und Psychotherapie“, Thieme 5. Auflage 2007

Antidepressiva

Übersicht und Nutzen/Risikobewertung

Neben den trizyklischen Antidepressiva (TZA) stehen seit 20 Jahren die selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer SSRI zur Behandlung von Depressionen zur Verfügung. Außerdem finden Antidepressiva als Adjuvantien bei der Schmerztherapie und bei Panikattacken Verwendung. Atomoxetin (Strattera®) gehört ebenfalls zu dieser Stoffklassen und ist zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizits (ADHS-Syndrom) bei Kindern registriert.

Die SSRI werden bisweilen als Antidepressiva beschrieben, „bei denen der Hausarzt nicht viel falsch machen kann“. (a-t 9/97) Das Argument der guten Verträglichkeit führt offenbar auch zu

einer Erweiterung des Indikationsbereiches: 25 -50% amerikanischer College Studenten nehmen SSRI als „brain steroids“ zur Konzentrationssteigerung, Verminderung des Schlafbedarfes vor Prüfungen und sogar gegen Schüchternheit z.B.beim >Mädels anbraten<: „to feel more comfortable in social situations“. (Kadison R.: “Getting an Edge – use of Stimulants and Antidepressants in College“) Besonders alarmierend sind Untersuchungen, die eine Verdoppelung oder möglicherweise sogar Verfünffachung des Suizidrisikos bei Jugendlichen unter Fluoxetin fanden. Im Zusammenhang mit Amokläufen Jugendlicher an Schulen ist eine Diskussion über den Einfluß von Antidepressiva im Gange.

In der Pharmainformation hat W. Fleischhacker 1994 eine kritische Bewertung der SSRI vorgenommen:

*„Die Behandlung der Depression stützt sich auf die Serotoninmangelhypothese. Durch Hemmung der Rückresorption von Serotonin in die präsynaptischen Nervenenden erhöht sich die Verfügbarkeit am Rezeptor. SSRI zeigen eine antidepressive Wirkung die traditionellen Antidepressiva vergleichbar ist. **Allerdings wurden SSRI mit niedrig relativ dosierten konventionellen Antidepressiva verglichen. In die Vergleichsstudien wurden höchstens mittelschwere Depressionen aufgenommen.** Die Kurzzeitwirkung der SSRI über 6 Wochen ist gut dokumentiert, Langzeitdaten fehlen derzeit noch. Die anticholinergen Nebenwirkungen der SSRI sind geringer.“*

Wirksamkeit

Bei milden ambulant behandelten Depressionen verringern SSRI in 60% der Behandlungsfälle die Symptome (Halbierung der Punktezahl der HAMILTON-Depressions-Skala), bei schweren depressiven Störungen schneiden sie schlechter ab als TZA. Für die verschiedenen SSRI gibt es keinen durch Studien belegten Unterschied in der Wirksamkeit. (a-t 9/97)

Langzeitdaten

Nach Beobachtungen des nationalen Gesundheitsinstituts der USA (NHI) verdoppelt sich das Manierisiko durch Antidepressiva (1) Werden Depressionen nur mit Antidepressiva behandelt, ist das Risiko der Chronifizierung (2) und die Rückfallsrate deutlich höher als unter Psychotherapie. (3, 4) . In einer Metaanalyse aller auffindbaren RCT's ist die Zahl der Suizidveruche unter Antidepressiva doppelt so hoch wie unter Placebo, Unterschiede zwischen SSRI und TZA fanden sich nicht.(a-t 5/2005)

Nebenwirkungen

Zahlenmäßig treten bei den SSRI mehr NW im Vergleich zu den TZA auf. Es zeigte sich eine hohe Inzidenz von **Serotonin-typischen Nebenwirkungen** die unter traditionellen Antidepressiva nicht beobachtet wurden: **massive Kopfschmerzen, Ängstlichkeit, Unruhe, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und häufig Schlafstörungen**. Ein großer Teil der Behandelten klagt über sexuelle Funktionsstörungen.Die Q-Research primary care data bank liefert folgende Daten zur **Gesamt mortalität: Amytyptilin 7,7%, Fluoxetin 11,4%**⁶¹

Metabolismus

Traditionelle TZA und SSRI hemmen die Zytochromoxidase-P-450, Fluoxetin und Paroxetin (Citalopram etwas geringer) hemmen auch das CYP 2D6-System. Die Leistungsfähigkeit der CYP 450-Enzyme ist aufgrund von Polymorphismen innerhalb der gesunden Bevölkerung sehr unterschiedlich. Eine Gruppe von mehr als 30% wird zu den „intermediate metabolizer“ gerechnet, sie haben eine etwa um das vierfache verminderte Abbauleistung, etwa 10% der Bevölkerung zählen zu den „poor metabolizern“ mit 100-fach vermindertem Abbau. Etwa 2 % zählen zu den „rapid metabolizern“ bei ihnen sind höhere Dosierungen erforderlich. (5)

61 <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d4551>

Interaktionen

Antidepressiva erhöhen die Wirkspiegel gleichzeitig angewendeter TZA und Neuroleptika.

Zur Stoffklasse der Neuroleptika zählt noch eine Vielzahl häufig verwendeter von Präparate:

- Antiallergika (H1-Blocker): Loradin, Cetiricin, Diphenhydramin (Dibondrin®)
- Antiemetika: Metoclopropamid (Paspertin®)
- H2-Blocker: Raniditin (Ulsal®, Zantac®)
- Schlafmittel: Prothipendyl (Dominal forte®)

Antidepressiva erhöhen auch die Wirkspiegel gleichzeitig angewendeter Antiarrhythmika und β -Blocker. Fluoxetin kann die Spiegel oraler Gerinnungshemmer erhöhen, und verzögert den Abbau von Diazepam. Fluoxetin und Paroxetin werden selbst durch CYP-Enzyme metabolisiert, und blockieren dadurch ihren eigenen Abbau, einer Verdoppelung der Dosierung folgt dann eine Vervielfachung des Wirkspiegels. Fluoxetin ist zudem wegen der extrem langen HWZ des wirksamen Metaboliten von 14 Tagen schlecht steuerbar. (a-t 9/97)

Absetzsyndrom

Zwar ist keine Abhängigkeit bei Antidepressiva bekannt, nach längerer Einnahmedauer gibt es aber fallweise ein „Absetzsyndrom“ (6)

Hyponatriämie

SSRI und andere Antidepressiva die in das Serotonin-System eingreifen sind ein häufiger Grund für Hyponatriämie. Gemäss der Australischen Behörde für Arzneimittelnebenwirkungen, gingen 25% aller Hyponatriämien auf diese Stoffklasse zurück, an zweiter Stelle nach den Diuretika. Als Ursache wird eine ADH-Hemmung angenommen. **Ältere Personen und Frauen sind besonders gefährdet**. (Bad drug news 13.06.03)

pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen

Zuletzt sei noch auf sechsfach erhöhte das Risiko der pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen bei Einnahme im 3. Trimenon hingewiesen. (Chambers C.D. et al. NEJM 2-2006)

- 1) Altshuler L, Post M, et al.: Antidepressant-induced mania an cycle acceleration. *American Journal of Psychiatry* 152: 1130-1138 (1995)
- 2) Fava G.A.: Do antidepressants and antianxiety drugs increase chronicity in affective disorders? *Psychotherapy and Psychosomatics* 61: 125-131 (1994)
- 3) Simons A, et al.: Cognitive Therapy and Pharmacotherapy for Depression. *Archives of General Psychiatry* 43: 43-48 (1986)
- 4) Evans M.D, et al.: Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Archives of General Psychiatry* 49: 802-808
- 5) Bauer J.: Das Gedächtnis des Körpers. Wie Beziehungen und Lebensstile unsere Gene steuern. 134-141 Piper 2006
- 6) Dislaver S.C, Greden J.F.: Antidepressant withdrawal phenomena. *Biological Psychiatry* 19: 237-256 (1984)

Antidepressiva Nutzen-Risikobewertung der wichtigsten Mittel

Die Stoffklassen NSMRI, SSRI, Alpha2Antagonisten, SNRI, NaRI, MAO-I und die große Zahl der einzelnen Präparate sind schwer zu überblicken. Dazu kommt noch die Anwendung von Antidepressiva bei anderen Indikationen: Schmerztherapie – Schlafinduktion – Harninkontinenz – Ejakulatio praecox - Raucherentwöhnung – ADHS – Phasenprophylaxe.

Wir versuchen, so gut es geht, einen Überblick zu geben.

Nicht selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)

In dieser Klasse finden sich die sog. Trizyklika. Deutlich häufiger treten unter den NSMRI's die anticholinergen Nebenwirkungen Mundtrockenheit, Akkommodationsschwäche, Obstipation, Miktionsstörung auf. Allerdings sind diese Vergleiche in höherer Dosierung angestellt worden. Niedrig dosierte NSMRIs (die dann weniger Nebenwirkungen haben) zeigen die selbe antidepressive Wirksamkeit wie SSRI in Standarddosierung.

z.B.: Maprotilin (Ludiomil®) zeigt im Vergleich zu Paroxetin in einer RCT gute Verträglichkeit, gleiche Wirksamkeit und geringe NW (Paffrath, Schwabe. Arzneiverordnungsreport 2005 S:829-830)

Unter Einnahme von Antidepressiva ist eine erhöhte Suizidalität zu erwarten. Im Vergleich zu den zunehmend häufiger eingesetzten SSRI's ist Suizid unter NSMRI etwas seltener.

Präparate:

sedierend: Amytryptilin, Trazodon (Trittico®), Doxepin (Sinequan®) und Trimipramin (Stangyl®)

nicht sedierend: Clomipramin (Anafranil®), Maprotilin (Ludiomil®)

Selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer (SSRI)

Wahrscheinlich besteht eine Publikations-BIAS bei der Bewertung der SSRI wobei ungünstige Resultate nicht veröffentlicht wurden (siehe Meta-Analyse nach Kirsch).

Große unabhängige Metaanalysen fanden keinen generellen Wirkunterschied zwischen NSMRI und SSRI, auch die Rate an Behandlungsabbrüchen unterscheiden sich nicht. Deshalb können Patienten ohne relevante Komorbidität in der Allgemeinpraxis grundsätzlich mit beiden Stoffklassen behandelt werden. Die Häufigkeit von NW ist in den beiden Klassen etwa gleich.

VORTEIL:

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind die Risiken eines SSRI geringer als mit NSMRI

Bei den SSRI fehlen Sedierung und anticholinerge NW weitgehend.

NACHTEIL:



Unter SSRI wurden deutlich mehr suizidale Handlungen als unter NSMRI beobachtet, ganz besonders bei Kindern und Jugendlichen.

Erregung, Unruhe Schlaflosigkeit, Gewalttätigkeit.

Störung der Sexualfunktion: Jeder Zweite klagt über verminderte Libido oder Erregung. Bei jeweils etwa 40% haben Dauer oder Intensität des Orgasmus nachgelassen bzw. tritt dieser deutlich verzögert ein. Lediglich ein Viertel bleibt von sexuellen Beeinträchtigungen verschont.

Übelkeit, Durchfall, das Risiko für Magenblutungen ist unter SSRI erhöht, insbesondere bei Kombination mit NSAR und Antikoagulantien.

META-ANALYSE nach KIRSCH

Mit Berufung auf den Freedom of Information Act, der jedem US-Amerikaner Akteneinsicht in behördliche Dokumente zusichert, hat sich die Gruppe um Irving Kirsch von der Abteilung für Psychologie an der Universität Hull in England die Zulassungsdokumente zu Antidepressiva besorgt, die zwischen 1989 und 1999 zugelassen wurden. Es handelt sich um die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin und Paroxetin, um den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Nefazodon. Ursprünglich sollten auch die SSRI

Sertralin und Citalopram in die Analyse einbezogen werden. Sie wurden herausgenommen, weil die Studien den Qualitätsansprüchen der Autoren nicht genügten (Hinweise auf nicht veröffentlichte Negativstudien).

Die Analyse beruht auf 35 Studien, in denen, wie in Zulassungsstudien häufig üblich, die Medikamente (oder Placebo) nur über etwa sechs Wochen gegeben wurden. Das ist aber nicht der Kritikpunkt von Kirsch und Mitarbeitern. Ihre Analyse ergab vielmehr, dass sich die Wirkung der Medikamente kaum von der Wirkung der Placebos unterscheidet – eine Folge der überraschend starken Placebowirkung.

Kürzlich berichteten US-Forscher im New England Journal of Medicine (2008; 358: 252-260), dass Negativstudien zu Antidepressiva seltener in Fachzeitschriften publiziert werden als Positivstudien. Gerade bei Wirkstoffen wie den Antidepressiva, bei denen die Placebo-Wirkung sehr hoch ist, könne dies sehr schnell zu falschen Empfehlungen in den Leitlinien führen, warnten damals die Autoren. (Quelle: rme/aerzteblatt.de)

SSRI Präparate:

Citalopram, Paroxetin und Sertalin sind gleichwertig und gelten als 1. Wahl in dieser Gruppe. **Escitalopram (Cipralextm)** bietet keine wesentlichen Vorteile, verteuert aber die Therapie.

Fluoxetin (Fluctintm) weist ein erhebliches Interaktionspotential mit anderen Medikamenten am Cytochrom P450 auf, überdies ist es durch eine sehr lange HWZ schlecht steuerbar, daher sollten Citalopram, Paroxetin und Sertalin bevorzugt werden.

Alpha2-Antagonisten

Die antidepressive Wirkung ist gleich wie SSRI, schnellerer Wirkeintritt, keine Excitation und leicht sedierende Wirkung (geringer als Amytryptilin) und kaum anticholinergen NW sind die Vorteile dieser Stoffklasse. Nachteil: Agranulozytoserisiko

Das ältere Mianserin (Tolvon[®]) scheint im Vergleich häufiger NW zu verursachen: Ödeme, Akathisie, Krampfanfälle, Angstzustände, Blutdruckabfall

Präparate:

Mirtazapin[®],

wenig zweckmäßig: Mianserin (Tolvon[®])

Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)

Im Vergleich zu SSRI höhere Wirksamkeit und höhere Zahl von Vollremissionen.

NACHTEIL:

Im Vergleich zu NSMRI nicht effektiver aber wesentlich teurer.

Relativ häufig NW:

wegen kardiovaskulärer Probleme für Venlafaxin Anwendungsbeschränkungen empfohlen

häufig Blutdruckanstieg, Pulsanstieg, EKG-Veränderungen bei 1%,

Hyponatriämie insbesondere in Kombination mit Diuretika.

Agressivität,

erhöhtes Blutungsrisiko Verstärkung der Antikoagulantienwirkung ,

Auslösung einer manischen Phase,

neben Paroxetin besonders häufig (30%) Entzugssymptome nach Absetzen

schwere Symptome bei 12% (sog. Absetzsyndrom),

bei suizidaler Überdosierung traten in 14% Krampfanfälle auf,

kann möglicherweise RLS auslösen,

keine Kombination mit MAO-Hemmern!

Bei Jugendlichen trat vermehrt Feindseligkeit, Wut, und suizidales Verhalten auf, keine Zulassung für Kinder.

Präparate:**Venlafaxin (Efektin®)****Duloxetine (Cymbalta®, Yentreve®)** näheres zu dieser Substanz unter „Anwendung von Antidepressiva in anderen Indikationen: Harninkontinenz“ weiter unten)**Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NaRI)****VORTEIL:**

Klinische Studien deuten auf Wirksamkeit auch bei schweren Depressionen hin (SSRI hier nicht wirksam) Verordnungen von NaRI sind im Steigen.

Die Anwendung bei älteren Patienten, die Kombination mit SSRI, NSMRI, und Litium wurde nicht geprüft und kann daher für nicht empfohlen werden (AC 2007/8)

NACHTEIL:

Bei Jugendlichen trat vermehrt Feindseligkeit, Wut, und suizidales Verhalten auf, keine Zulassung für Kinder. Keine Kombination mit MAO-Hemmern!

Abbau hepatisch über CYP 3A4, Interaktionen mit Statinen, Makroliden, Azolpräparaten!

Der Stellenwert dieses neuen Präparates ist mangels Vergleichsdaten derzeit nicht schlüssig beurteilbar.

Präparate: Reboxetin (Edronax®)**Monoaminoxidasehemmer (MAO)****VORTEIL:**

Moclobemid bewirkt im Gegensatz zu den früher verwendeten MAO-Hemmern eine reversible Hemmung. Damit sind Blutdruckkrisen bei gleichzeitigem Verzehr tyraminhaltiger NM seltener. Im Allgemeinen wird Moclobemid in seiner Wirksamkeit NSMRIs und SSRIs gleich gesetzt.

NACHTEIL:

Die Behandlung einer depressiven Episode bei bipolarer Störung kann eine manische Phase auslösen. Moclobemid kann die Exazerbation einer Schizophrenie auslösen.

Wegen der Gefahr des serotonergen Syndroms soll Moclobemid weder mit SSRI noch mit NSMRI kombiniert werden, bei Umstellen ist eine Auswaschphase empfohlen.

Exantheme, Verschlechterung von Asthma, Durchfälle, Gelenksschwellung, sensorische Störung, Schlafstörungen, Tremor, Angstzustände, Schwitzen, Verwirrtheit werden als Nebenwirkungen beobachtet.

Volz et al. 1996 fanden eine schlechtere Wirkung im Vergleich zu Clomipramid (Anafranil®)

Das a-t 1-1992 berichtet von Therapieabbrüchen bei 50%, der Arzneiverordnungsreport 2005 berichtet von stetigem Rückgang der Verordnungen.

Präparate: Moclobemid (Aurorix®)

Anwendung von Antidepressiva in anderen Indikationen

Schmerztherapie – Schlafinduktion – Harninkontinenz – Ejaculatio praecox – erektile Dysfunktion - Raucherentwöhnung – ADHS - Phasenprophylaxe

Schmerztherapie

Hier ist insbesondere Amytryptilin gut belegt, einmalige niedrige Dosierung 10mg abends

Schlafinduktion

Wegen der Abhängigkeitsproblematik der Benzodiazepine werden auch Antidepressiva als Ersatz versucht.

Präparat / Dosis	Stoffklasse	Vorteile	Nachteile
Amytryptilin bis zu 25mg	NSMRI	Unterstützend in Schmerztherapie Keine Abhängigkeit	Tagesmüdigkeit, anticholinerge NW Ältere Pat. QT-Verlängerung KI: frischer Myokardinfarkt, Vorsicht bei Engwinkelglaukom, Prostataadenom, Herz-, Leberschäden
Mirtazepin	Alpha2-Antagonist	kaum anticholinerge NW rasche Wirkung,	Agranulozytose BB-Kontrolle! Appetit- und Gewichtszunahme, orthostatische Hypotonie, Tachykardie, Manie, Konvulsionen, Tremor, Muskelzuckungen, Ödeme, Müdigkeit, Magen/Darm, Mundtrockenheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, vorübergehender Anstieg der Transaminasen, Exantheme, Parästhesie, Arthralgie/Myalgie, Müdigkeit, Albträume. WW: CYP 3A-Hemmer
Trazodon (Trittico®)	NSMRI	AG: anhaltende Schlafstörungen bei Depressionen erektile Dysfunktion	Müdigkeit, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, Tachykardie, Priapismus.

Harninkontinenz

In dieser Indikation werden die anticholinergen Nebenwirkungen der Antidepressiva genutzt. Amytryptilin ist schon seit langen zu Behandlung der Enuresis nocturna zugelassen. Neu in dieser Indikation ist der Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor (SNRI) **Duloxetin**.

WIRKUNG

Depression: Wie andere neuere Antidepressiva wirkt auch Duloxetin (Cymbalta®, Yentreve®) kaum besser als ein Scheinmedikament. (a-t 2005; 36: 47)

Harninkontinenz: Die in Tagebüchern erfasste Anzahl der Inkontinenz-Ereignisse verringert

sich von 17 unter Duloxetin um durchschnittlich 8,8, unter Plazebo um 5,6. Eine auf 36 Wochen angelegte Studie findet aber keinen Einfluss auf die krankheitsspezifische Befindlichkeit

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN:

Jede dritte Frau bricht die Behandlung wegen Wirkungslosigkeit oder NW ab:

Am häufigsten ist mit Übelkeit (20%), Kopfschmerzen (15%), Mundtrockenheit (15%), Verstopfung (11%) und Schlaflosigkeit (10%) zu rechnen. Bei 2% bis 10% der Anwender treten Schwindel, Müdigkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Erbrechen, Schwitzen, Hitzewallungen, Angst, Tremor und Verschwommensehen auf. Libidoverlust, Orgasmus- und Ejakulationsstörungen sowie erektile Dysfunktion kommen ebenfalls häufig vor (3% bis 4%). Die mittlere Herzfrequenz nimmt um 2 Schläge pro Minute, der mittlere systolische Blutdruck um 2 mmHg, der diastolische um 0,5 mmHg zu (a-t 2005; 36: 31-2) Alarmierend ist auch das Auftreten von Suizidgedanken, ähnlich wie bei SSRI; (a-t 2003; 34: 14)

Ejakulatio präcox

Bei SSRI sind Störungen der Sexualfunktion häufig: Jeder Zweite klagt über verminderte Libido oder Erregung. Bei jeweils etwa 40% haben Dauer oder Intensität des Orgasmus nachgelassen bzw. tritt dieser deutlich verzögert ein. Dieser Effekt wird bei Patienten mit Ejakulatio präcox genutzt. Vorzeitiger Samenerguss tritt bei jedem dritten Mann fallweise auf, sollte aber nicht generell als Krankheit eingestuft werden. Schätzungsweise 3% der Männer haben regelmäßig über einen längeren Zeitraum innerhalb 1 Minute nach Penetration die Ejakulation. Der schon 1990 entwickelte SSRI Dapoxetin (Priligy®) ist das erste für diese Indikation zugelassene Präparat, die Einnahme von 30-60mg erfolgt bei Bedarf 1-2 Stunden vor dem Verkehr. Im Mittel wird die Zeit bis zur Ejakulation (IELT-Zeit) von 0,9 Minuten auf 3,1 Minuten unter 30 mg bzw. 3,6 Minuten unter 60 mg verlängert. Die unerwünschten Wirkungen von Dapoxetin entsprechen den typischen SSRI. 12 Tabletten zu 30mg kosten 136 €.

Andere Therapieoptionen: Lokalanästhetika verlängern die IELT-Zeit 6,3fach, der SSRI Paroxetin verlängert in einer Metaanalyse die IELT-Zeit 8,8fach, vergleichbar wirksam ist der NSMRI Clomipramin (Anafranil®) 10 Tabletten Paroxetin 20mg sind als Generikum um ca. 10€ erhältlich, 50 Tabletten Anafranil 25mg kosten 10,50€. Die beiden Substanzen sind allerdings nicht für die Indikation Ejakulatio präcox registriert, der Arzt hat grundsätzlich das Recht Präparate im off Label – Bereich einzusetzen, hat aber die Pflicht den Patienten darüber aufzuklären.

Erektile Dysfunktion

Der NSMRI Trazodon (Trittico®) ist zur Behandlung von Depressionen, anhaltenden Schlafstörungen bei Depressionen und bei erektiler Dysfunktion zugelassen.

Raucherentwöhnung

Wirkung:

Behandlungsbeginn mit 1x 150mg Bupropion, ab der 2. Woche 2x 150mg. Rauchstopp ist für den achten Einnahmetag vorgesehen. Verglichen mit Plazebo oder Nikotinpflaster bleiben unter Bupropion über sieben bis neun Wochen und zusätzlicher psychotherapeutischer Intervention mehr Behandelte abstinent. 23-30% der Rauchern sind nach einem Jahr noch abstinent, im Vergleich zu Placebo mit 12-16%

Diese Resultate sind aber zweifelhaft: die Probanden waren über die Kontrolltermine informiert, der zur Kontrolle eingesetzte Atemtest konnte Nikotinkonsum nur in den letzten 24h

nachweisen.

Nachteil:

Störwirkungen führen bei 12% zum Abbruch der Behandlung

40% Schlaflosigkeit, 30% Kopfschmerz. 10% treten Mundtrockenheit, Schwindel und Rhinitis auf. >1% klagen über Konzentrationsstörung, Alpträume, Verstopfung, Übelkeit, Bauchschmerzen. 1% Bluthochdruck. Insbesondere bei höherer Dosierung ab 300 mg/Tag besteht das Risiko von Krampfanfällen (Epilepsie) 1:1000. Bupropion ist bei Rauchern mit Krampfanfällen in der Anamnese, Anorexie, Alkoholabusus oder Schädel-Hirn-Trauma kontraindiziert. (Blitz a-t 00:14)

Von einem Missbrauchspotential ist auszugehen!



Bupropion (Zyban®) könnte bei motivierten starken Rauchern nach mehrmaligen erfolglosen Entwöhnungsversuchen mit Nikotinersatzmitteln als unterstützendes Mittel der Reserve in Frage kommen. Die Patienten müssen über das Epilepsierisiko 1:1000 aufgeklärt werden. Bupropion wurde jetzt auch als Antidepressivum unter dem Handelsnamen Wellbutrin® zugelassen, bietet als Antidepressivum aber keine Vorteile gegenüber den anderen Stoffklassen.

Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS)

Die Hauptsymptome des AD(H)S – Hyperaktivität, mangelnde Impulskontrolle und Unaufmerksamkeit – können sich in unterschiedlichem Ausmaß auch bei jedem gesunden Kind finden. Die Bewertung des Krankhaften ist daher sehr subjektiv; eine messbare organische Veränderung gibt es nicht, die Diagnose wird geradezu inflationär gestellt und ist deshalb umstritten. Die Ursache von AD(H)S ist im Detail oft nicht bekannt. Psychodynamische Ursachen – insbesondere der Aspekt der Abwehrformationen früher Objektbeziehungsstörungen, die Störungen in der Triangulierung sowie emotionale Belastungen und traumatische Erfahrungen – scheinen zentrale Themen in der Entstehung des AD(H)S zu sein. Auf der Neurotransmitter-Ebene spielen das Noradrenalin sowie eine unzureichende dopaminerge Aktivität im Gehirn der Kinder eine Rolle, eindeutige Belege für diese Hypothese gibt es aber nicht. Genetische und geschlechtsspezifische Faktoren (Jungen zu Mädchen: 2 : 1 bis 5 : 1) spielen eine Rolle, ernährungsmedizinische Faktoren sind nach derzeitigem Wissensstand nahezu bedeutungslos und können als Co-Faktoren nur im Einzelfall gefunden werden.

Eine allgemeinmedizinische körperliche, eine psychologische und neuropsychiatrische Untersuchung (ev. MR, EEG) sind für die Differenzialdiagnostik unabdingbar. So müssen z. B. ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, ein Schädelhirntrauma, Epilepsie, toxische Einflüsse (Bleivergiftung), Infarkt, Tumore, Parkinson, Multiple Sklerose, Schilddrüsenüberfunktion, medikamentöse Nebenwirkungen (Bronchospasmolytika, Isoniazid, Neuroleptika), Enzephalitis, intrauterine Drogenexposition und geistige Behinderung je nach Alter des Betroffenen ausgeschlossen beziehungsweise mit in Betracht gezogen werden. Auch an Teilleistungsstörungen – auditive Verarbeitungsstörungen (AVWS, Böhme, 2006) und Sehstörungen – muss gedacht werden. Andere psychische Störungen stellen nicht nur Differentialdiagnosen einer AD(H)S dar, sondern können auch als komorbide Störungen auftreten.

Methylphenidat

Die meist verordnete Substanz Methylphenidat (Ritalin®) ist ein Amphetamin und fällt daher unter Suchtgiftverschreibung. Missbrauchsfälle mit erschlichenen Verschreibungen treten in der AM-Praxis fallweise auf. Die Wirkung von Amphetaminen ist antriebssteigernd und aufputschend – warum Amphetamine bei AD(H)S paradox beruhigend wirken sollen, ist unklar. Mehrere RCT's, die allerdings durchschnittlich nur 7 Wochen prüfen, beschreiben einen Nutzen:

Tests, die anhaltende Aufmerksamkeit erfordern, bestehen unter verum 70 %, unter Placebo nur 30 – 40 %. Lernstörungen und Beeinträchtigungen des Sozialverhaltens jedoch lassen sich nur unbedeutend verbessern. Hier besteht wieder das Problem, dass ein Surrogatparameter, den sich die Leiter der Firmenstudien aussuchen konnten, als Maßstab herangezogen wird und nicht die reale Lebenssituation.

UAW: Schlafstörung, Angst, Weinerlichkeit, Wachstumsverzögerung (mehrmonatige Einnahmepausen erforderlich), Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Auslösung von Tics und Verhaltensstereotypen sowie erhöhter Krampfbereitschaft

Die Langzeitfolgen der Einnahme von Methylphenidat sind unbekannt. Im Tierversuch scheint es die Ausreifung des dopaminergen Systems irreversibel zu behindern, auch ein Einfluss auf die Persönlichkeitsentwicklung in frühester Kindheit ist anzunehmen. Dies könnte eine Parkinson-artige Erkrankung im höheren Lebensalter begünstigen. Aus diesem Grund gehört das Mittel ausschließlich in die Hände von Spezialisten und die Verschreibung muss äußerst kritisch und mit zeitlicher Begrenzung erfolgen. In Schweden und Finnland muss jeder einzelne Behandlungsfall von speziell geschulten Spezialisten ausführlich schriftlich begründet, staatlich geprüft und bewilligt werden; die Bewilligung erfolgt im allgemeinen nur für ein Jahr – nur in besonderen Einzelfällen wird die Behandlung um maximal weitere 6 Monate verlängert, auch in Deutschland gilt seit September 2009 eine streng strukturierte Verschreibungspraxis.

Atomoxetin

Seit 2005 steht mit Atomoxetin (Strattera®) eine weitere Substanz zur Verfügung. Atomoxetin ist strukturell ähnlich wie der SSRI Fluoxetin und damit nicht Sucht-Giftverschreibungspflichtig.

WIRKUNG:

Die Beurteilung erfolgt anhand der „ADHD Rating Scale“ (ADHD-RS), einem Fragebogen, mit dem die Häufigkeit der definierten Symptome, wie Ablenkbarkeit, Unvermögen ruhig zu sitzen usw., von den Eltern erfragt wird. Während einer neunwöchigen Behandlungsphase kommt es bei einem durchschnittlich Ausgangswert von 37 bis 42 ADHD-RS-Punkten zu einer Verringerung um 13–17 Punkte unter Atomoxetin im Vergleich zu 5–7 Punkten unter Placebo. Aber der Nutzen von Atomoxetin hält nicht an: Trotz fortgesetzter Einnahme verschlechtert sich der Wert in den folgenden neun Monaten und nähert sich mit 6,8 Punkten dem des Placebos. **Langzeitnutzen und -sicherheit von Atomoxetin sind nicht geprüft.**

NEBENWIRKUNGEN:

Kopfschmerzen (27 %), Bauchschmerzen (bis 20 %), Übelkeit und Erbrechen (7 % bis 15 %) Dermatitis, Schwindel, Müdigkeit 4–9 %.

Störwirkungen sind bei langsamen Metabolisierern häufiger als bei normaler Verstoffwechselung: verminderter Appetit (24 % vs. 17 %), Schlafstörungen (11 % vs. 7 %), Blasenschwäche (3 % vs. 1 %), depressive Stimmung (3 % vs. 1 %), Ohnmacht (2 % vs. 1 %) oder Tremor (5 % vs. 1 %).

Ähnlich wie Methylphenidat bremst auch Atomoxetin die Gewichtszunahme und das Längenwachstum der Kinder. Die durchschnittliche Längenentwicklung nach neunmonatiger

Einnahme ist um 0,4 cm verringert (2,5 cm vs. 2,9 cm).

Von 153 AD(H)S-Patienten werden bei 51 Kindern (33 %) teilweise schwere, aggressiv gefärbte affektive Störungen bis hin zu Äußerungen von Morddrohungen berichtet. Bei der Mehrzahl der Betroffenen sind zwar in der eigenen oder in der Familienanamnese affektive Störungen bekannt, bei 11 % gibt es jedoch keine Hinweise darauf. Aggressive Verhaltensweisen sind auch bei Anwendung von anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bekannt (a-t 2003; 34: 114; 2004; 35: 45-6 und 2005; 36: 1-2).

Auffallend ist der generelle Trend in Europa hin zur Verschreibung von AD(H)S-Medikamenten. Für Österreich gilt: Laut Auskunft der OÖKK hat sich die Verschreibungshäufigkeit bei Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr in den Jahren 2005 bis 2009 sowohl bei Mädchen, als auch bei Buben nahezu verdoppelt, wobei Buben 6,5 mal häufiger Medikamente (Ritalin®, Concerta® und Strattera®) verschrieben bekommen als Mädchen. Die Ausgaben für diese Medikamente stiegen im gleichen Zeitraum bei Jungen ums 3,5-fache, bei Mädchen um das 6-fache! Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungen gibt an, dass sich die Menge des auf Kosten der Sozialversicherungen verschriebenen Ritalin® von 2006 auf 2008 um nahezu 25 %, die von Strattera® (Erstzulassung in A 2006) um mehr als 1.600 % erhöht hat.

Abklärung:

Die Grundvoraussetzung für eine differenzierte Vorgehensweise ist die genaue Exploration der Familie, der Eltern, des Kindes/Jugendlichen und des sozialen Umfeldes (Schule, Pflegestelle, sozialpädagogische Einrichtungen). Hierbei ist besonderes Augenmerk auf möglicherweise vorhandene verschiedene Pflegestellen, auf Vernachlässigung und/oder Kindesmisshandlung, gravierende Erziehungsfehler sowie Elternproblematiken zu legen.

Neben Methylphenidat (Concerta®, Ritalin®) kommen in der Behandlung des AD(H)S Amphetamine, trizyklische Antidepressiva, Atomoxetin (Strattera®), Betablocker, Neuroleptika (Risperidon® u. a.) sowie Östrogene bei Frauen zum Einsatz. In Deutschland wurde 2008 Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit Abstand am häufigsten verordnet, gefolgt von Atomoxetin und Risperidon® (GEK-Arzneimittelreport 2009).

Alternativen zu Ritalin® und Strattera®

Die neuere Hirnforschung geht davon aus, dass die neuronalen Vernetzungen zeitlebens durch die Art ihrer Nutzung umgeformt werden („neuronale Plastizität“). Nach diesem Modell gibt es Kinder, die erheblich wacher, neugieriger und aufgeweckter, also leichter stimulierbar auf die Welt kommen als andere. In Umkehrung der Dopaminmangel-Hypothese hätten diese Kinder ein stärker ausgebildetes dopaminerges Innervationssystem. Entscheidend ist nach diesem Modell, was die Kinder in ihren ersten Lebensjahren aus dieser Begabung machen bzw. machen müssen. Da die Ausreifung des Innervationssystems offenbar davon abhängt, wie häufig es durch neue Reize aktiviert wird, ist ein sich selbst verstärkender Teufelskreis denkbar, in den die Kinder geraten.

Wird die Diagnose wirklich gestellt, dann gilt es, eine multimodale Behandlung zu etablieren, deren Grundgerüst zumindest aus einer vernetzten Aufklärung und Beratung, Psychotherapie und – wenn wirklich notwendig – auch aus einer medikamentösen Behandlung bestehen sollte.



Der Prävention des AD(H)S durch erzieherische Maßnahmen, wie sichere Bindungen, ruhiges Entwicklungsumfeld, Einschränkung stark stimulierende Reize (z.B. nicht für Kinder geeignete Fernsehsendungen und Computerspiele), entsprechende Förderung, aber auch genügend Freiräume in den Schulen und Kindergärten kommt besondere Bedeutung zu (at 1-2002), siehe auch „Frankfurter Präventionsstudie in Kindergärten zur Verhinderung psychosozialer Desintegration (insbes. von ADHS)

“ (<http://www.sfi-frankfurt.de/forschung/archiv-der-forschungsprojekte/frankfurter-praeventionsstudie.html>)

Phasenprophylaxe

Antidepressiva nicht zur Phasenprophylaxe geeignet

Sowohl SSRIs als auch NSMRIs sind Litium in großen Studien eindeutig unterlegen, dazu kommt noch das gesteigerte Suizidrisiko unter Antidepressiva.

Ein weiterer entscheidender Nachteil ist, dass nur mit Antidepressiva (ohne Psychotherapie) Behandelte häufiger und früher neuerliche depressive Episoden erleiden und häufiger ein bipolarer Verlauf auftritt. Trotzdem werden Antidepressiva als Phasenprophylaxe vielfach über mehrere Jahre verordnet.

Carbamazepin

ist als Phasenprophylaktikum dem Litium generell unterlegen, hat jedoch bei schizo-depressiven Verlaufsformen Vorteile. (Hirschfeld 2002 Entwicklungspsychiatrie S:401-2)

Antiepileptika

Die Wirksamkeit von Valproat, Gabapentin und Topiramid ist gegenwärtig nicht ausreichend belegt. In einer großen epidemiologischen Untersuchung (Goodwin 2003) ist die Suizidrate unter Valproat im Vergleich zu Litium auf das 2,7-fache höher.

Litium

Litium ist nach wie vor 1. Wahl in der Phasenprophylaxe bipolarer Störungen und zur Therapie der Manie. Als Rezidivprophylaxe der unipolaren Depression ist es ebenfalls geeignet. Bei schizo-depressiven Verlaufsformen ist Carbamazepin überlegen.

Eine wichtige, durch RCTs gut belegte Anwendung von Litium ist die Augmentationsstrategie, d.h. die Kombination von Antidepressiva mit Litium zur Behandlung einer depressiven Episode bei nicht ausreichendem Ansprechen, allerdings steigt ähnlich wie bei anderen Kombinations-therapien das Risiko für ein serotonerges Syndrom.

Möglicherweise schützt Litium vor neurodegenerativen Erkrankungen.

(Chuang DM. Crit Rev Neurobiol. 2004;16(1-2):83-90 Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? „...lithium could be used to treat acute brain injuries such as stroke and chronic progressive neurodegenerative diseases.”)

🤖 Neuroleptisches Syndrom - Serotonerges Syndrom

vegetative Symptome	neurologische Symptome	Ursachen
neuroleptisches Syndrom: Hyperthermie, Exsiccose	Grimassieren, gerealisierte Muskelrigidität, Bewußtseinsstörung	Neuroleptikum + Fluoxetin, Paroxetin auch auf Metoclopropamid
serotonerges Syndrom: Hyperthermie, Schwitzen, Erbrechen, Durchfall, Hochdruck, Tachycardie	Hyperreflexie, Tremor, Krämpfe, Erregung, Halluzinationen, Verwirrtheit, zuletzt Koma	MAO-Hemmer + Antidepressivum Litium + SSRI

WHO-Stufenschema der Schmerztherapie

🤖 Ist mit NSAR allein keine ausreichende Schmerzlinderung zu erreichen, kombiniert man:

1. **NSAR + Adjuvantien (Magenschutz, Muskelrelaxantien, Kortison)**
2. **NSAR + Adjuvantien + schwache Opiode (Tramadol oder Dihydrocodein)**
3. **NSAR + Adjuvantien + starke Opiode (z.B. Morphinsulfat)**

Kortison + NSAR erhöhen das Magenblutungsrisiko, auf keinen Fall kombiniert intramuskulär wegen des lokalen Infektrisikos.

Bei Patienten mit Ulcusanamnese bei gleichzeitiger AK oder Steroid-Therapie und bei Patienten über 70 wird insbesondere bei längerer NSAR-Gabe ein prophylaktischer Säureblocker (PPI) empfohlen.

Grundsätzlich ist dieses Schema auch für die Schmerztherapie bei Nicht-Tumorph Patienten anwendbar.

Während in der palliativen Schmerzbehandlung die optimale Schmerzlinderung absoluten Vorrang haben darf, muss bei nicht palliativen Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 20 ml/min) auf den Einsatz von NSAR wegen des Risikos des Nierenversagens verzichtet werden. Ob dies zu einer Wirkabschwächung der Opiode führt, ist nicht untersucht, das WHO-Stufenschema hat sich noch vor EBM-Zeiten etabliert, die Behandlung gilt als „well established“

Nichtopioide (NSAR)

Ibuprofen: 1.200 - max. 2.400mg/d (Ibuprofen hat die geringsten Magen-Darm-Nebenwirkungen, deshalb Mittel der 1. Wahl)

Diclofenac: 150 – max. 300 mg/ d

Naproxen: 1000mg/ d

Metamizol: bewirkt wie die anderen NSAR eine reversible Hemmung der Cyclooxygenase. Als einziges Nichtopioide wirkt es darüber hinaus krampflösend, sodass es zu Kolikbehandlung eingesetzt werden kann. Wegen des Agranulozytoserisikos von 1 pro 1.439 Anwendungen (Letalität 23 %) und Fallberichten von irreversiblen hämolytisch-urämischem Syndrom, thrombotisch-thrombopenische Purpura, Vaskulitis Kapillaritis, Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom und anaphylaktischem Schock nach Metamizol ist die Indikation auf schwere, mit anderen NSAR nicht beherrschbare Schmerzzustände eingeschränkt. In der

Schmerztherapie palliativer Patienten hat diese Substanz möglicherweise einen Stellenwert, bedenklich stimmt, dass es auch außerhalb dieser Indikationen (off Label) bedenkenlos eingesetzt wird.

Adjuvantien

Co-Analgetica: Medikamente mit Analgetika unterstützender Wirkung

Amytryptilin 25 - 75mg / d Analgesieverstärkung von (Nicht-) Opioiden

Prednisolonon: 5 - 25 mg als 1x Dosis am Morgen b. Nervenkompression, Leberkapselschmerz und erhöhtem intracraniellen Druck

Carbamazepin 200 – 800 mg/ d einschleichen dosieren bei neuropathischen Schmerzen

Begleitmedikamente

Medikamente zur Prophylaxe und Therapie von Nebenwirkungen

Magenschutz: Lansoprazol 15 mg, Omeprazol 20 mg/ d

Laxans: Natriumpicosulfat (z.B. Agaffin®) 1 EL/ d

Antiemetikum: Domperidon (z.B. Motilium®) 30 - 60 mg/ d

Schwache Opiode

Dihydrocodein (z.B. Codidol ret®. 60/90/120 mg) 120 – 240 mg/ d, NW: stärkere Obstipation

Tramadol (div. Generica) 120 – 600 mg/ d, NW: höhere Inzidenz von Übelkeit

Starke Opiode

1.Wahl:

Morphinsulfat (z.B. M-dolor® 10/30/60/100/200 mg OP 10/30 frei) initial 20 – 60mg/ d, es gibt keine Maximaldosis!

Zusätzlich bei Bedarf:

Morphinhydrochlorid (z.B. Venda® 5 mg orale Lösung OP 100 ml) 1-2 Hübe, je nach Bedarf wird M-dolor entsprechend höher dosiert Morphin-Hydrochlorid und -Sulfat sind dosisäquivalent.

2.Wahl:

Fentanyl TTS (z.B. Durogesic® 25/50/75/100mcg/h) initial 1 Plaster/ 72h keine Maximaldosis

3.Wahl:

Buprenorphin (z.B.: Temgesic®, Transtec®) wenig zweckmäßig, da 🤪 sog. Ceiling-Effekt, d.h. ab einer gewissen Dosis nimmt die Schmerzwirkung nicht mehr zu!

🤪 **Die orale Therapie ist die Therapie 1. Wahl!**

Orales Morphin ist flexibler in der Dosisanpassung, Fentanyl TTS hat bei jedem neu aufgeklebten Plaster eine Anlaufphase von 12 Stunden, die Resorption ist von der Hauttemperatur abhängig. Versehentlich abgelöste Plaster können beim neu Ankleben massive Überdosierung verursachen und Fentanyl verursacht deutlich höhere Kosten. Bei Erbrechen ist Fentanyl eine gute Alternative zur oralen Therapie.

Äquivalente Dosierung oral / Plaster

Morphinsulfat	Fentanyl TTS
3x30 mg	50 mcg/h
3x60 mg	75 mcg/h
3x100 mg	100 mcg/h

Quelle: A. Mayr, T. Doppler, M. Mörtl, E. Ladner, Kompendium der medikamentösen Tumorschmerztherapie, Univ. Klinik. Anaesthesie 1996

Vorsorgeuntersuchung

Das Kapitel Vorsorgeuntersuchung beruht auf dem 2005 erschienen Handbuch:

Vorsorgeuntersuchung Neu



Wissenschaftliche Grundlagen

Viele Screening-Empfehlungen, vor allem aber die negativen Empfehlungen gegen das PSA-Screening, das Ende der Mammographie und des PAP-Abstriches ab 70 oder die fragliche Evidenz der Mammographie bei unter 50-Jährigen werden manchen gestandenen Praktiker verunsichern.

Deshalb scheint es günstiger, uns hier weitgehend an die unseres Erachtens gewissenhaft EBM-basierte Darstellung des Hauptverbandes zu halten. Mit freundlicher Genehmigung des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherung haben wir Grafiken und Texte daraus zum Teil wörtlich übernommen oder gekürzt zusammengefasst. Im Online-Skriptum gibt es ein Kapitel Vorsorgeuntersuchung, in dem wir unseren eigenen Weg gegangen, aber zu vergleichbaren Empfehlungen gekommen sind. Dort finden Sie auch Links zu unseren Quellen und zum Download des hier gekürzt wiedergegebenen Handbuchs der SV „Vorsorgeuntersuchung neu“ (207 Seiten pdf).

Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Die Einschätzung des absoluten kardiovaskulären Risikos steht am Beginn der vorbeugenden Intervention(en). Ziel der Behandlung ist die Reduktion des Risikos und damit die Verhinderung kardiovaskulärer Krankheiten (Primärprävention).

Deshalb soll anstelle der Vermittlung von Laborwerten der Risikofaktoren, wie beispielsweise die Werte des HDL-, LDL-Cholesterinspiegels, des Gesamtcholesterin- oder Triglyceridspiegels, im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung ein Risikoprofil erstellt werden, das dem Untersuchten in nachvollziehbarer Weise seine individuelle Risikoklasse verständlich vermittelt (niedriges, moderates, hohes, sehr hohes KHK-Risiko).

Die Mitteilung einzelner Laborbefunde statt einer Risiko-Gesamteinschätzung hat für die Patienten vergleichsweise wenig Effekt. Aus der in der Vorsorgeuntersuchung Neu verwendeten Risikoklasse geht für Personen über 40 Jahren hervor, wie hoch die individuelle Wahrscheinlichkeit ist, in den nächsten fünf Jahren einen kardiovaskulären Zwischenfall (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) zu haben. Gleichzeitig erhalten die Personen eine entsprechende Interpretation ihrer Risikowerte und an Hand einer Risikotafel auch die optische Vermittlung ihrer Situation mit Perspektiven. Dies macht es nun für Risikopersonen möglich, den Effekt z. B. empfohlener Lebensstilmodifikationen (Ernährungsänderung, Rauchstopp etc.) in Form der Verschiebung ihres Risikos in eine günstigere Klasse nachzuvollziehen. Hier geben wir die Tabelle zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos für über 40-Jährige wieder.

Bei positiver Familienanamnese (männlicher Verwandter 1. Grades <55, bei Frauen <65a KHK oder Ereignis) und/ oder bei einem BMI >30 ist jeweils eine Farbstufe höher zu gehen.

Dieser Risikokalkulator hat zwei Anwendungsziele: Einerseits sollen dem Untersuchten das Gesamtrisiko und die Beeinflussbarkeit durch modifizierbare RF demonstriert werden, andererseits dient die Risikoabschätzung zur Indikationsstellung einer Lipidtherapie in der

Primärprävention.

Eine Primärprävention ist indiziert bei Diabetikern mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (NNT: 32) und bei Nichtdiabetikern mit hohem Risiko ab 15 – 20 % (NNT: 16). Bei Patienten mit Linksherzhypertrophie ist ein Risiko von >20% anzunehmen (NNT: 13). Bei einem Gesamtcholesterin >330 oder Blutdruck >170/100 unterschätzt die Tafel das Risiko, dies ist durch einen schwarzen Punkt gekennzeichnet.

Bei Personen der Risikogruppe Hoch (15 – 20 %) besteht eine Indikation für ASS 100 mg zur Thrombozytenaggregationshemmung.

Krebsfrüherkennung

Screeningmaßnahmen erfahren in der öffentlichen Diskussion grundsätzlich eine eher positive Wertschätzung, denn „Vorbeugen ist besser als heilen“. Andererseits hat jedes Screeningprogramm ein Schadenspotenzial, welches sich nicht nur theoretisch begründen, sondern auch empirisch belegen lässt. Eindrucksvoll gezeigt wurde dies im Jahr 2002 am Beispiel des Neuroblastom-Screenings, das über den Zeitraum von sechs Jahren bei etwa der Hälfte aller Neugeborenen Deutschlands (2.581.188 Kinder) durchgeführt wurde. Die andere Hälfte (2.117.600 Kinder) fungierte als Kontrollgruppe. „Ohne evidenzbasierte Nutzenbewertung“, schreiben Prof. Jürgen Windeler und Kollegen, „hätte man hier vor einigen Jahren eine positive Entscheidung getroffen und nie erfahren, dass das Screening zwar zu einer deutlichen Steigerung der Zahl der entdeckten Fälle, nicht aber zu einer Senkung der Mortalität führt.“

„Alle Screeningprogramme schaden“, lautet denn auch die „aphoristische Warnung“ des Public Health-Experten J. A. Muir Gray von der Universität Oxford in seinem Standardwerk „Evidence-based Healthcare“, und er fährt fort: „Manche können auch nützen. Der Schaden tritt sofort auf, für den Nutzen braucht es länger, bis er sichtbar wird.“ Daher sei es die erste Wirkung jedes Programms, auch wenn es ein nützliches ist, dass es die Gesundheit der Zielgruppe zunächst „verschlechtert“, weil Krankheitsfälle in einem früheren Stadium gefunden werden und unklare Befunde medizinisch abgeklärt werden müssen. Es ist deshalb notwendig, vor der Einführung eines bevölkerungsorientierten Screeningprogramms die Vorteile gegenüber den Nachteilen sorgfältig abzuwägen und die höchsten internationalen Qualitätsansprüche anzuwenden. Nur auf diese Weise können präventive Eingriffe an Gesunden gerechtfertigt – auch ethisch gerechtfertigt – und nachvollziehbar zu ihrem Wohl angewandt werden.

Zervixkarzinom



Bei Patientinnen, die keiner Risikogruppe angehören, empfiehlt die österreichische Vorsorgeuntersuchung das Screening von 19 – 69 Jahren. Nach 3 negativen jährlichen Abstrichen eine Kontrolle alle 3 Jahre. Kein Wattetupfer sondern Spatel oder Bürste!

Das systematische Screening nach Zervixkarzinom wird für Österreich auf Basis des Standes des internationalen Wissens für alle Frauen zwischen 19 und 69 Jahren empfohlen. Als geeignetes Routine-Intervall gelten drei Jahre, wenn zuvor mindestens zwei bis maximal drei initiale Abstriche in einem Ein-Jahres-Abstand unauffällige Befunde erbracht haben.

Der vorrangige Screeningtest zur Früherkennung eines Zervixkarzinoms ist der Papanicolaou-Test (Pap-Test). Zwar kann der Abstrich auch bei anderen gynäkologischen Karzinomen Hinweise liefern, die prognostische Sicherheit, die ihn für ein Routinescreening qualifiziert, erreicht er allerdings nur beim Zervixkarzinom. Die Sensitivität des einmalig durchgeführten Pap-Tests liegt bei etwa 60 Prozent. Durch die empfohlenen drei initialen Abstriche, durchgeführt in einem Ein-Jahres-Intervall, kann die Sensitivität im zweiten Jahr auf 84 Prozent und im dritten Jahr auf 93,6 Prozent erhöht werden.

Die Spezifität des Pap-Tests wird in der Literatur mit über 90 Prozent angegeben. Die Effektivität des Screenings lässt sich weniger durch häufiger durchgeführte Pap-Tests oder durch Ausweitung der Altersgruppen steigern, als vielmehr durch die vermehrte Erfassung von Frauen, die bislang nicht oder nur unregelmäßig zu den Gesundenuntersuchungen gehen, insbesondere jene, die ein erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom haben.

Zu Hochrisikogruppen zählen Frauen aus niedriger Sozialschicht, Frauen, die besonders früh sexuell aktiv sind, Frauen mit häufig wechselnden Sexualpartnern und HIV-positive Frauen.

Die geeignete Altersgruppe:

Das Routinescreening auf Veränderungen der Zervix-Schleimhaut ist für Frauen im Alter von 19 Jahren und aufwärts empfohlen. Derzeit ist das optimale Alter, in der das Screening beendet werden sollte, noch nicht eindeutig geklärt. Tatsache ist, dass das Risiko für ein Zervixkarzinom und damit der Nutzen des Screenings im höheren Alter gering ist. Die amerikanische Krebsgesellschaft, die kanadische Task Force on Periodic Health Examination und das australische Screeningkomitee empfehlen die Beendigung des Screenings im Alter von 70 Jahren, sofern in den vergangenen zehn Jahren kein Befund mit einer abnormen Zytologie bestand, da gute Evidenz dafür vorhanden ist, dass Frauen in der Altersgruppe 70 Jahre und älter nicht mehr von fortgesetzten Pap-Tests profitieren.

Qualitätssichernde Maßnahmen:

Ursachen für Screeningversager sind in zwei Dritteln der Fälle Abnahmefehler und in einem Drittel Laborfehler.

Geeignete Ausstrichtechnik – Vermeidung von Abnahmefehlern:

Der noch vielfach verwendete Watteträger saugt - vor allem wenn er nicht mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet wird - bis zu 80 Prozent des Zellmaterials auf und ist den speziell geformten Spateln (Szalay-Spatel) sowie speziell geformten Bürsten (Cervex-Brush, Cyto-Brush) eindeutig unterlegen.

Informierte Entscheidungsfindung:

Die britische Public-Health-Expertin Angela Raffle errechnete bei einer jungen Frauenkohorte das kumulative Lebensrisiko für einen Befund mit auffälliger und damit kontrollbedürftiger Zytologie auf etwa 30 bis 40 Prozent. Dabei sind aber diese auffälligen, kontrollbedürftigen Befunde größtenteils solche, die sich häufig spontan oder nach Therapie zurückbilden. So bilden sich leichte Dysplasien in über 60 Prozent der Fälle spontan zurück, wobei die zytologische Kontrolle in jedem Fall erforderlich ist.

Ein tatsächlich positiver Befund ist laut Breitenacker ein äußerst seltenes Ereignis und kommt nur in etwa fünf Prozent der positiven Abstriche bzw. in 0,025 Prozent aller Abstriche vor. Die Beratung schon bei der Abnahme und besonders bei abnormen Testergebnissen ist deshalb wichtig und trägt zur Reduktion von Angst und Stress der Patientinnen bei.

Andere Screeningmethoden:

Für eine Empfehlung zur Ausweitung der Routineuntersuchung mittels Zervikographie, Kolposkopie oder HPV-Test als Screeningtest besteht derzeit keine ausreichende Evidenz.

Kolorektales Karzinom



**Ab 50 oder 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter eines Blutsverwandten 1.°
Stuhltest (FOBT) jährlich und Koloskopie alle 10 Jahre**

Inzidenz:

Das lebenslange Risiko in der Allgemeinbevölkerung, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, liegt bei sechs Prozent, das Risiko, daran zu sterben, bei drei Prozent. Der an Dickdarmkrebs versterbende Patient verliert im Schnitt 13 Jahre seines Lebens. Nur etwa fünf bis zehn Prozent der kolorektalen Karzinome sind auf Erbfaktoren zurückzuführen. Ein Darmkrebsfall bei engen Verwandten erhöht das Risiko bei jüngeren Menschen (40 bis 60 Jahre) um das 1,7- bis Vierfache. Bei Personen im Alter von über 60 Jahren erhöht sich das Erkrankungsrisiko nur von drei auf vier Prozent, wenn enge Verwandte davon betroffen waren (+30 %). Etwa ein Drittel der Durchschnittsbevölkerung ist im Alter von 60 Jahren Adenomträger. Bei der histologischen Aufarbeitung von Dickdarmpolypen fand sich in 2,6 Prozent der Fälle ein frühes Karzinom.

Sensitivität:

Die Sensitivität der Sigmaendoskopie wird mit 70 %, die Sensitivität der Koloskopie mit 95% angegeben. Für beide Methoden errechnet sich bei Erstuntersuchung von 60-Jährigen eine number needed to screen von 300, die NNH für eine Perforation wird bei der Sigmaendoskopie mit 1:40.000 und bei der Koloskopie mit 1:500-1000 angegeben. 0,02% verstarben nach Koloskopie. Studien zeigen, dass bei Vorsorgeuntersuchungen eine vollständige Koloskopie einer Sigmoidoskopie überlegen ist. Nahezu die Hälfte aller im proximalen Kolon vorkommenden fortgeschrittenen Läsionen wird nicht erkannt, wenn die Untersuchung nur auf den distalen Dickdarm beschränkt bleibt.

Screeningintervalle:

Das Screening schließt alle Erwachsenen ab 50 Jahren ein und umfasst die jährliche Durchführung eines okkulten Bluttests. Weiters dient als Ergänzung eine Koloskopie im Abstand von jeweils 10 Jahren. Dieses Intervall wird international alternativ zu Sigmaendoskopien alle fünf Jahre befürwortet. Anmerkung: Im Rahmen der beschlossenen österreichischen Vorsorgeuntersuchung Neu wurde die Sigmoidoskopie aus dem Programm ausgeschlossen (Stand Frühjahr 2005).

Diskussion: Koloskopie-Kontrolle in welchen Abständen?

Die Österreichische Vorsorgeuntersuchung 2005 sieht nach negativer Erstuntersuchung mit 50 Jahren Koloskopien in 10-Jahresabständen vor. Eine Expertengruppe unter der Leitung von Christoph Zielinsky schlägt in ihren „Empfehlungen zur Erkennung bösartiger Erkrankungen in Österreich“ Sigma- oder Kolon-Endoskopien in 5-Jahresintervallen vor. Bei Patienten die ein fortgeschrittenes Adenom >10 mm oder dysplastischen/villösen Anteil oder mehr als zwei hyperplastische Polypen hatten, wird eine Kontrolle nach 3 Jahren empfohlen. Die Untersuchungsintervalle sind nicht nur eine Kostenfrage, es ist vor allem abzuwägen, welches Risiko überwiegt, Intervallkarzinome oder die Risiken einer Koloskopie.

Risiken der Koloskopie

Englische Studiendaten ergeben für das Risiko Perforation bei Koloskopie $NNH=500$ und bei Sigmaendoskopie $NNH=40.000$ an, allerdings übersieht die Sigmaendoskopie schätzungsweise 10 % der Tumore, bei Frauen rechnet man häufiger mit isolierten proximalen Karzinomen.

Die Number Needed to Harm für eine Perforation ist von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und wird bei entsprechender Routine mit $>NNH=1.000$ angenommen. Todesfolgen sind bei dieser Komplikation selten (0,02%).

Ein weiteres Risiko stellt die Übertragung von pathogenen Keimen dar. Eine Hitzesterilisation von flexiblen Endoskopen ist nicht möglich, 50 % der Koloskope sind nach dem Reinigungsvorgang mit Colibakterien kontaminiert, diese sind zwar apathogen, sind aber ein Indiz, dass auch pathogene Keime die Desinfektion überleben könnten. Die maschinelle Desinfektion ist der manuellen überlegen. Es gibt vereinzelte Berichte über Hepatitis-C Übertragung durch Gastroskopie und Koloskopie, exakte Zahlen konnten wir nicht finden. Aus diesem Grund werden jedenfalls Blutspender routinemäßig 6 Monate nach einer Endoskopie ausgeschlossen.

Wie häufig finden sich nach einer negativen Koloskopie Karzinome und fortgeschrittene Adenome?

3 Jahre nach negativer Sigmaendoskopie wurden 9.000 Probanden ein zweites Mal Sigmaendoskopierte, es fanden sich 6 Karzinome $NNS=1.500$

(Schoen R.et al.: "Results of repeat Sigmoidoscopy 3 years after a negative examination" JAMA 2003;290:41-8)

5 Jahre nach einer Koloskopie wurden 1256 Probanden (544 Frauen, 712 Männer) die kein Karzinom bei der Erstuntersuchung hatten nachuntersucht. Es fand sich kein Karzinom. $NNS>1256$, 201 Patienten (16 %) hatten hyperplastische Polypen. Bei 1,1 % der Patienten, die bei der Erstuntersuchung keine Polypen hatten, waren fortgeschrittene Adenome entstanden $NNS=90$, bei 2 % der 199 Patienten die schon bei der Erstuntersuchung hyperplastische Polypen aufwiesen waren fortgeschrittene Adenome entstanden $NNS=50$

(Imperiale TF.et al.: "Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy" N Engl J Med 2008 ;359:1218-24)

Fazit:

Nach blander Koloskopie scheinen für die Normalpopulation Kontrollen im Abstand von 10 Jahren ausreichend. Wurden in der letzten Koloskopie Polypen gefunden scheint eine Kontrolle schon nach 5 Jahren sinnvoll, für die Entdeckung fortgeschrittener Adenome errechnet sich dann die $NNS=100$.

Wurde bei der letzten Untersuchung bereits ein fortgeschrittenes Adenom gefunden wird die nächste Koloskopie nach 3 Jahren empfohlen.

Virtuelle Endoskopie:

Die Koloskopie gilt als der Goldstandard für die Früherkennung kolorektaler Karzinome. Die virtuelle Koloskopie (z. B. die computertomographische Kolonographie) könnte eine Alternative sein. Sie wird in einer aktuellen Studie als der konventionellen optischen Koloskopie gleichwertig beschrieben. Die virtuelle Koloskopie erfordert ebenfalls eine Vorbereitung mit vollständiger Darmreinigung sowie eine Distension des Dickdarms. Vorteil ist, dass die virtuelle Koloskopie ohne Endoskop und ohne Sedierung vorgenommen wird. Bei einem positiven Befund muss nach der virtuellen Koloskopie immer eine konventionelle optische Koloskopie angeschlossen werden, um verdächtige Läsionen zu entfernen. Ein Schwachpunkt der virtuellen Koloskopie liegt in der geringen Trefferquote bei kleinen Polypen, primär entstehende Karzinome können so übersehen werden.

Mammakarzinom



Mammographie von 40 - 69 Jahren alle 2 Jahre (von 40 - 50 Nutzen zweifelhaft).

- **Kein Vorteil durch zusätzliche Tastuntersuchung durch den Arzt, aber Anstieg der falsch positiven Befunde.**
- **Selbstabtastung durch die Frau verdoppelt Zahl der Eingriffe ohne Senkung der Mortalität**

Vorwort

Das Ende des Brustkrebs-Screenings ab 70 und die fragliche Evidenz der Mammographie bei unter 50-Jährigen werden heftig diskutiert. Wir haben uns hier weitgehend an die unseres Erachtens gewissenhaft EBM-basierte Darstellung des Hauptverbandes gehalten. Am Ende des Newsletters finden Sie einen Link zum Handbuch Vorsorgeuntersuchung Neu. Mit freundlicher Genehmigung des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherung haben wir Grafiken und Texte daraus zum Teil wörtlich übernommen oder gekürzt zusammengefasst.

Inzidenz

Brustkrebs, eine bösartige Neubildung des Brustdrüsengewebes, ist mit rund 4.810 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung österreichischer Frauen. Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt beträgt rund 64 Jahre, was im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen vergleichsweise früh ist. Rund 5 % der Brustkrebsneuerkrankungen betreffen Frauen in einem Alter von unter 40 Jahren, etwa 15 % der Frauen sind 40 bis 49 Jahre alt, rund 44 % 50 bis 69 Jahre und etwa 36 % sind älter als 69 Jahre. Die Hälfte der Diagnosen wurde bei Frauen unter 63,5 Jahren gestellt.

Mit jährlich rund 1.560 Todesfällen zählt Brustkrebs, neben der Gruppe der Herz-Kreislauferkrankungen mit jährlich circa 19.500 verstorbenen Frauen und Diabetes mellitus mit rund 2.130 verstorbenen Frauen, zu einer der häufigsten Todesursachen bei Österreicherinnen. Analog zum vergleichsweise frühen durchschnittlichen Inzidenzalter lag auch das Durchschnittsalter der an Brustkrebs verstorbenen Frauen mit rund 71 Jahren etwa zwei Jahre unter dem Durchschnittsalter der an Krebs verstorbenen Frauen. Etwa zwei % der betroffenen Frauen verstarben jünger als 40 Jahre. Die Hälfte der erkrankten Frauen verstarb vor dem 73. Lebensjahr. (Quelle: Brustkrebsbericht 2008, Gesundheit Österreich GmbH)

Während in der Altersgruppe der 30- bis 34-jährigen Frauen nur etwa eine von 5.000 Frauen während des folgenden Jahres an Brustkrebs erkranken wird, beträgt das Ein-Jahres-Erkrankungsrisiko in der Altersgruppe der 50- bis 55-jährigen Frauen etwa eins zu 600 und steigt kontinuierlich an bis zu einem Risiko von etwa eins zu 300 für Frauen in der Altersgruppe von 75 bis 79 Jahren.

Das häufig genannte Risikoverhältnis von eins zu acht ist insofern komplett irreführend, als es sich auf das kumulative lebenslange Risiko einer Frau von der Geburt bis zu ihrem 90. Lebensjahr bezieht. Eine von 25 Frauen stirbt an Brustkrebs (4 %).

Risikofaktoren

Hormonersatztherapie, frühe Menarche, späte erste Schwangerschaft, späte Menopause, Strahlenbelastung. Der Anteil erblicher Karzinome wird auf nur 4 % aller Mammakarzinome

geschätzt. Diskutiert wird ein Zusammenhang mit Adipositas und der Zahl von antibiotischen Behandlungen, diese Zusammenhänge gelten aber als nicht ausreichend gesichert.

Effekt des Mammographiescreenings

Der Nutzen des Mammographiescreenings wird von den Betroffenen meist stark überschätzt und ist in der wissenschaftlichen Gemeinde hart umstritten.

Das so genannte „gesamt-relative Risiko“, an Brustkrebs zu sterben, war unter den Screenees (alle Altersgruppen) im Vergleich zur Kontrollgruppe 0.84, dies entsprach einer NNS von 1.224 Frauen bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 14 Jahren. In der Altersgruppe 50 Jahre und älter wurde ein gesamt-relatives Risiko von 0.78 bei einer NNS von 838 Frauen errechnet.

Die

International Agency for Research on Cancer (IARC) schätzt für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr die durchschnittliche Reduktion der Brustkrebsmortalität durch ein Mammographie-Screening-Programm auf 25% [IARC, 2002]. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (*absolute risk reduction*) von 0,05 % durch das Screening. Die Number needed to treat (NNT) variiert je nach Studie [Gigerenzer, 2008] und beläuft sich nach einer Studie von 2002 auf 1000 Frauen, die über einen Zeitraum von 10 Jahren gescreent werden müssen [Mühlhauser, 2002] und in dem erwähnten Cochrane-Review auf 2000 Frauen, die gescreent werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern.

Ergebnisse in der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren

Bei Frauen unter 50 Jahren, bei denen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko besteht, wird dem Mammographiescreening sehr heterogen begegnet (siehe Anhang „Randomisierte kontrollierte Studien zur Mammographie“). Das Brustgewebe von Frauen vor den Wechseljahren ist relativ dicht und erschwert die diagnostischen Möglichkeiten. Von den RCTs über die Effektivität des Mammographiescreenings war nur eine konkret auf die 40-Jährigen abgestimmt: die Langzeitstudie aus Kanada (CNBSS-1) mit jeweils 25.000 Frauen pro Gruppe. Sie zeigte keinerlei Screeningbenefit. Dasselbe gilt für den Anteil der 40- bis 49-Jährigen in der Stockholm-Studie. Die restlichen RCTs fanden eine Reduktion des relativen Sterberisikos an Brustkrebs von 13 Prozent bis 42 Prozent, wobei nur in einer davon – in der Göteborg-Studie – ein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen wurde. Die Metaanalyse von Nystrom 1993 fand bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 12,8 Jahren eine nicht signifikante relative Risikoreduktion der Brustkrebssterblichkeit von 13 %.

Shapiro und Miller et al. berichten von einer höheren „Falsch-Positiv-Rate“ in der jüngeren Altersgruppe. Der damit assoziierte Schaden (psychische Belastung, nicht gerechtfertigte invasive Eingriffe etc.) und der mit der Mammographie an sich zusammenhängende Schaden gegenüber einem nicht gesicherten Nutzen sind unbedingt in der Entscheidungsfindung über eine Ausweitung des systematischen Screenings auf die 40- bis 49-Jährigen zu berücksichtigen!

Effekt der Mammographie auf die Gesamtmortalität

Da es zum Thema eine Vielzahl Studien unterschiedlichster Designs gibt, ist eine breite statistische Schwankung logisch. Dennoch ist ein Trend erkennbar:

Für Frauen der Altersgruppe 40–49 Jahre sprechen die vorliegenden Daten für einen geringen relativen Nutzen (15 %) bezüglich des Endpunktes „Brustkrebssterblichkeit“, Altersgruppe 50–69 Jahre - 18 %.

Für Frauen der Altersgruppe 70–74 Jahre sprechen die vorliegenden Daten eher für einen Schaden als für einen Nutzen bezüglich des Endpunktes „Brustkrebssterblichkeit“. (Vgl.: Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, © Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin - http://www.senologie.org/download/pdf/evidenzbericht_bkf_2007.pdf)

Das Arzneitelegamm (Sonderbeilage a-t 1999; Nr. 10 [zum Artikel](#)) formuliert dazu:
„Da die Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Mammographie nicht statistisch signifikant sind, könnte man vereinfachend folgendermaßen formulieren:

* Ohne Mammographie-Früherkennungsuntersuchungen sind von 100 verstorbenen Frauen 4 an Brustkrebs, 96 an anderen Todesursachen verstorben.

* Mit Mammographie-Früherkennungsuntersuchungen sind von 100 verstorbenen Frauen 3 an Brustkrebs, 97 an anderen Todesursachen verstorben.“

Auch im Arzneitelegamm 12/2006 (http://www.arzneitelegamm.de/html/2006_12/0612115_01.html) heißt es: „Krebssterblichkeit insgesamt und Gesamtmortalität nehmen nicht ab.“

Cochrane-Metaanalyse von Gøtzsche u. Olsen

Die Cochrane-Metaanalyse von Gøtzsche et al. schloss aufgrund der erheblichen, inakzeptablen methodischen Schwächen sechs der acht RCTs aus. Die quantitative Analyse der verbliebenen zwei RCTs (Kanada I, Malmö) fand keinen Screeningeffekt in der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen. Zur Studie: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD001877/frame.html>

Internationale Vorgangsweise

In Deutschland, Finnland, Großbritannien, Luxemburg, den Niederlanden sowie Kanada, Australien und Neuseeland wird in den nationalen Programmen das Mammographiescreening ab der 50. Alterstufe empfohlen. In Österreich, Griechenland, Portugal, Spanien und Schweden wird die Screening-Mammographie ab dem 40. Lebensjahr angeboten.

Mehrheitlich ist mit wenigen Ausnahmen das 69. Lebensjahr die obere Altersbegrenzung, zwei Jahre sind das empfohlene Screeningintervall.

Der richtige Umgang mit dem vorhandenen Zahlenmaterial ist entscheidend!

Bspl: Studie “Effect of Screening Mammography on Breast-Cancer Mortality in Norway“, Kalager et al., September 2010 - <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1000727#t=article>
In Norwegen lassen 77 % aller Frauen von 50 bis 69 Jahren alle 2 Jahre eine Mammographie durchführen, nachdem von 1996 bis das kostenlose Screening flächendeckend wurde. Die Brustkrebssterblichkeit, die vom Norwegischen Krebsregister fast lückenlos erfasst wird, ist unter den Gescreenten von 25,3 auf 18,1 pro 100.000 Personenjahre, also um 30 %, zurückgegangen. Diese 30 % sind allerdings nicht singulär zu betrachten: Denn inzwischen gibt es auch Fortschritte in der Behandlung des Mammakarzinoms. In Norwegen ist deshalb auch die Brustkrebssterblichkeit bei den nicht-gescreenten Frauen um 4,8 auf 100.000 Personenjahre zurückgegangen, wie die Studie ermittelte. Auf das Mammografiescreening allein entfällt somit nur ein Rückgang von 2,4 Todesfällen auf 100.000 Personenjahre; die Brustkrebssterblichkeit wird durch das Screening demnach nicht um 30, sondern nur um 10 Prozent gesenkt.

Tabelle1 Rates of Death from Breast Cancer, According to Study Group and Age.

Tabelle 2 Rates of Death among Women between the Ages of 50 and 69 Years in the Four Study Group

Kurzer Ausflug in die Statistik

Die Zahlen:

	Todesfälle je 1.000 Frauen
Kein Mammografiescreening	4
Mammografiescreening	3

Der Nutzen des Mammografiescreenings kann anhand der Zahlen unterschiedlich dargestellt werden:

- *Relative Risikoreduktion*: Das Risiko, an Brustkrebs zu sterben, ist durch das Screening um 25 % reduziert.
- *Absolute Risikoreduktion*: Die Zahl der Frauen, die an Brustkrebs sterben, wird von 4 auf 3 pro 1.000 reduziert. Die absolute Risikoreduktion beträgt also 1 pro 1.000 Frauen, also 0,5 %.
- *Anzahl notwendiger Behandlungen*: Die Zahl der Frauen, die 10 Jahre lang am Screening teilnehmen müssen, damit ein Todesfall verhindert wird, beträgt 1.000.
- *Erhöhen der Lebenserwartung*. Die mittlere Lebenserwartung ist bei Teilnahme am Screening im Alter von 50–69 Jahren um 12 Tage höher.

Informierte Entscheidungsfindung

Patienten haben ein Recht, wissenschaftliche Ergebnisse so dargestellt zu bekommen, dass sie eine informierte Entscheidung treffen können. Diese Ergebnisse müssen unter gleichwertiger Betonung des möglichen Nutzens, des fehlenden Nutzens bzw. des möglichen Schadens vermittelt werden. Jede Screeningmethode birgt auch Risiken. Deshalb ist es wichtig, die betroffenen Frauen vor einer Teilnahme an der Brustkrebsfrüherkennung im Sinne dieser informierten Entscheidungsfindung über die positiven, aber auch über die möglichen negativen Konsequenzen aufzuklären.

Brustkrebscreening mittels Mammographie birgt mögliche Schäden bzw. Konsequenzen. Es ist möglich:

- dass ein Tumor früher erkannt wird, damit aber kein Überlebensvorteil einhergeht. Die betroffene Untersuchte „hat“ damit die Krankheit über einen längeren Zeitraum.
- dass über die Mammographie gutartige Verlaufsformen entdeckt werden, die ohne Früherkennung erst viel später – im selben gutartigen Stadium – gefunden worden wären.
- dass in der Untersuchung bestehende Tumoren übersehen werden.
- dass Erkrankungen gefunden werden, die sich nie als Brustkrebs manifestiert hätten.
- dass falsch-positive Befunde gestellt werden. Elmore et al. etwa erhoben anhand der Zahlen der Harvard Pilgrim Health Care, einer Gesundheitsvorsorgeorganisation, die 300.000 Erwachsene betreut, dass bei 10 aufeinanderfolgenden Mammographien jede 2. Frau ohne Brustkrebs mindestens einen positiven Befund erhält. In Deutschland geht man bei 3 bis 4 Mio. Screening-Mammographien jährlich von ca. 300.000 falsch-positiven Befunden aus, die wiederum zu rd. 100.000 zumindest kleinen chirurgischen Eingriffen führen! (Vgl. Koubenec, „Mammografiescreening: Überschätzen wir den Nutzen?“ in Berliner Ärzte 8, S. 11–16, 2000)
- dass die Strahlenbelastung selbst Karzinome induziert bzw. anderweitige gesundheitliche

Schäden verursacht.

Dies trifft vor allem auf das Ductale Carcinoma In Situ (DCIS) zu. Seit der Einführung des Mammographiescreenings in den USA werden pro Jahr sieben Mal so viele DCIS diagnostiziert wie in den Jahren davor. Das entspricht 30 % aller durch Mammographie entdeckten Brustkrebsfälle. Konkret ergibt sich für jede Teilnehmerin am Mammographiescreening das Risiko einer Überdiagnose und ein damit verbundenes Risiko von invasiven Eingriffen bzw. belastenden Chemo- und Strahlentherapien.

Die korrekte Information müsste also bezogen auf die Ergebnisse der schwedischen Studien beispielsweise so lauten:

- Ohne Mammographiescreening sterben in einem Zeitraum von zehn Jahren fünf von 1.000 Frauen an Brustkrebs.
- Mit Mammographiescreening sterben in einem Zeitraum von zehn Jahren vier von 1.000 Frauen an Brustkrebs.

Andere Früherkennungsmethoden:

Selbstuntersuchung der Brüste

Die regelmäßige Selbstuntersuchung der Brüste wird häufig empfohlen, obwohl es Evidenz für den fehlenden Nutzen im Hinblick auf die Brustkrebssterblichkeit solch einer Screeningmaßnahme gibt:

- Die 130.000 Frauen, die sich (zum Teil elf Jahre lang) regelmäßig selbst untersucht hatten, starben im Durchschnitt ebenso häufig an Brustkrebs wie die, die auf ein Abtasten verzichtet hatten (näheres über die „Shanghai-Studie“ im Onlineskriptum).
- Dasselbe Resultat fand eine russische Studie, gleichzeitig wurde jedoch bei den Screenees die doppelte Anzahl an Brustbiopsien mit unauffälligen Resultaten durchgeführt.

Sonografie

Die Sonografie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde. Als alleinige Methode ist sie für die Früherkennung ungeeignet.

MRT

Der Wert einer Magnetresonanztomographie zur Brustkrebsfrüherkennung ist im Rahmen prospektiv randomisierter Studien noch nicht bestätigt. Allerdings empfehlen die bis heute geltenden Früherkennungs-Leitlinien⁶², dass die MRT ausschließlich zusätzlich zu Mammographie und Sonographie eingesetzt wird.

Belegt ist der Nutzen für Risiko-Patientinnen

Professor Dr. Christiane Kuhl, Radiologische Klinik der Universität Bonn, führt aus, dass die MRT bei weitem die höchste Trefferquote hatte: 25 der gefundenen Tumoren waren in der MRT sichtbar – das ist ein Anteil von 93 Prozent. Der Ultraschall kam nur auf 37 Prozent, die Mammographie gar lediglich auf 33 Prozent. An der Multicenter-Studie hatten zwischen 2002 und 2007 insgesamt 687 Frauen teilgenommen, die ein erhöhtes Brustkrebs-Risiko trugen. Sie wurden jährlich mittels MRT, Mammographie und Ultraschall untersucht. Bei 27 von ihnen fanden die Mediziner in diesem Zeitraum Brustkrebs oder Brustkrebs-Vorstufen⁶³.

⁶² Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008

http://www.senologie.org/download/pdf/s3_leitlinie_brustkrebs_frueherkennung.pdf

⁶³Journal of Clinical Oncology (doi: 10.1200/JCO.2009.23.0839)

Tabelle: Randomisierte kontrollierte Studien zur Mammographie

TABELLE 1: RANDOMISIERT KONTROLLIERTE STUDIEN ÜBER MAMMOGRAPHIESCREENING BEI FRAUEN ZWISCHEN 39 UND 74 JAHREN

Studienreferenz	mediane Altersgruppe	Beobachtungszeit (in Jahren)	Anzahl der Brustkrebstodesfälle/Gesamtanzahl der Frauen		Brustkrebstodesrate per 1.000 Frauen		relatives Risiko für Brustkrebstod (95% CI)	absolute Risikoreduktion per 1.000 Frauen	NN*
			Screenees	Kontrolle	Screenees	Kontrolle			
Studien mit Mammographie allein									
Stockholm	40–64	13,8	82/39,139	50/20,978	2,10	2,38	0.91 (0.65-1.27)	0,288	3.468
Göteborg	39–59	12,8	62/20,724	113/29,200	2,99	3,87	0.76 (0.56-1.04)	0,878	1.139
Malmö	45–70	17,1	161/21,088	198/21,195	7,63	9,35	0.82 (0.67-1.00)	1,712	584
Schwed. 2	40–74	17	319/77,080	333/55,985	4,14	5,95	0.68 (0.59-0.80)	1,809	553
Studien mit Mammographie und klin. Brustuntersuchung									
CNBSS-1**	40–49	13	105/25,214	108/25,216	4,16	4,28	0.97 (0.74-1.27)	0,12	
CNBSS-2**	50–59	13	107/19,711	105/19,694	5,43	5,33	1.02 (0.78-1.33)	–0,097	
HIP***	40–64	16	232/30,239	281/30,256	5,46	6,89	0.79	1,438	883
Edinburgh	45–64	13	156/22,926	167/21,342	6,80	7,82	0.79 (0.60-1.02)	1,020	980

* NNI: Number needed to invite for screening: Anzahl der zum Screening einzuladenden Frauen, um einen Brustkrebstodesfall nach 13 bis 20 Jahren vom Zeitpunkt der Randomisierung zu verhindern.

** CNBSS: Canadian National Breast Screening Study

*** HIP: Health Insurance Plan of Greater New York

TABELLE 2: RESULTATE DER MAMMOGRAPHIESTUDIEN MIT FRAUEN IM ALTER UNTER 50 JAHREN

Studienreferenz	mediane Altersgruppe	Beobachtungszeit (in Jahren)	Anzahl der Brustkrebstodesfälle/Gesamtanzahl der Frauen		Brustkrebstodesrate per 1.000 Frauen		relatives Risiko für Brustkrebstod (95% CI)	absolute Risikoreduktion per 1.000 Frauen	NNI*
			Screenees	Kontrolle	Screenees	Kontrolle			
Studien mit Mammographie allein									
Stockholm	40–49	14,3	34/14,842	13/7,103	2,29	1,83	1.52 (0.8–2.88)	Keine Reduktion	
Göteborg	39–49	12,7	22/11,724	46/14,217	1,88	3,24	0.58 (0.35–0.96)	1,36	736
Malmö	45–50	13,3	53/13,568	66/12,279	3,91	5,38	0.73 (0.51–1.04)	1,47	681
Schwed. 2	40–49	13	45/19,844	39/15,604	2,27	2,50	0.87 (0.54–1.41)	0,23	4316
Studien mit Mammographie und klin. Brustuntersuchung									
CNBSS*	40–49	13	105/25,214	108/25,216	4,16	4,28	0.97 (0.74–1.27)	0,12	
HIP***	40–49	14	64/13,740	82/13,740	4,66	5,97	0.78 (0.56–1.08)	1,31	763
Edinburgh	45–49	13	49/11,749	53/10,267	4,17	5,16	0.75 (0.48–1.18)	0,99	1008

*CNBSS: Canadian National Breast Screening Study

**HIP: Health Insurance Plan of Greater New York ^{5,2}

Ausführliche Information und alle Literaturangaben finden Sie in „Vorsorgeuntersuchung Neu“

Prostatakrebs

🤖 Im Rahmen der österreichischen Vorsorgeuntersuchung werden derzeit weder die digitale rektale Untersuchung noch die PSA-Messung auf Basis des Standes des internationalen medizinischen Wissens empfohlen. Männer über 50, die trotz Aufklärung und Beratung den PSA-Test wünschen, sollten davon aber keinesfalls abgehalten werden!
Wir versuchen die wissenschaftliche Datenlage zu beleuchten.

Dieses Kapitel beruht auf dem 2005 erschienen Handbuch des Hauptverbandes

Vorsorgeuntersuchung Neu



Wissenschaftliche Grundlagen

Vorwort

Viele Screening-Empfehlungen der Vorsorgeuntersuchung 2005 vor allem die negativen Empfehlungen zum PSA-Screening, das Ende der Mammographie und des PAP-Abstriches ab 70 und die fragliche Evidenz der Mammographie bei unter 50-Jährigen werden manchen gestandenen Praktiker verunsichern.

Deshalb scheint es günstiger, in diesem Kapitel die unseres Erachtens gewissenhaft EBM-basierte Empfehlungen des Hauptverbandes darzustellen. Das Kapitel Prostatakarzinom wurde von einer Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Christian Vutuc Vorstand des Institutes für Epidemiologie und Krebsforschung der UNI-Wien erarbeitet.

Mit freundlicher Genehmigung des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherung haben wir Grafiken und Texte daraus zum Teil wörtlich übernommen oder gekürzt zusammengefasst. Im AM-Online-Skriptum gibt es auch ein Kapitel Vorsorgeuntersuchung, in dem wir unseren eigenen Weg gegangen, aber zu vergleichbaren Empfehlungen gekommen sind.

<http://www.edv-helpline.at/onlineskript/?action=show&id=53>

Dort finden Sie auch Links zu unseren Quellen und zum Download des hier gekürzt wiedergegebenen Handbuchs der SV „Vorsorgeuntersuchung neu“ (207 Seiten pdf).

Link zu [Vorsorgeuntersuchung, wissenschaftliche Grundlagen](#)

WHO-Kriterien für Massenscreening

Es wird von verschiedenen Seiten in Österreich, wie auch in anderen Ländern, für ein Massenscreening bei gesunden Männern zur möglichst frühen Entdeckung von Prostatakrebs plädiert. Gegen ein Massenscreening spricht derzeit jedoch die weltweite medizinisch-wissenschaftliche Faktenlage bezüglich der Schaden-Nutzen-Bilanz eines unselektierten Prostatascreenings in der primärärztlichen Versorgung. Weltweit spricht die Gesamtheit aller bisher bekannt gewordenen Fakten bei der Prostatakrebs-Früherkennung gegen ein Massenscreening für Männer über 50 Jahren.

Ein nationales Screeningprogramm muss alle 10 WHO-Kriterien erfüllen. Diese lauten:

1. Die Erkrankung stellt ein bedeutsames Gesundheitsproblem dar.
2. Die Biologie, der natürliche Verlauf der Erkrankung, ist ausreichend bekannt.
3. Die Erkrankung hat eine identifizierbare Frühphase.
4. Die Behandlung im Frühstadium ist wirksamer als im Spätstadium (erst daraus ergibt sich ein Zusatznutzen der Frühtherapie bzw. ein Nutzengewinn der Frühdiagnose).
5. Es existiert ein geeigneter klinischer Test für die Identifizierung der Frühphase der Erkrankung. Dieser Test ist genau, zuverlässig, praktikabel und sicher.
6. Der Test ist für die Bevölkerung akzeptierbar.
7. Die Untersuchungsintervalle des Screeningtests sind von vornherein bekannt bzw. bestimmt und allgemein akzeptiert.
8. Einrichtungen, die den erhöhten Versorgungsbedarf, der durch das Screeningprogramm anfällt, abdecken, sind a priori verfügbar (z. B. Referenzdiagnostik bei den positiven Screenings, Folgebehandlungen).
9. Die Wahrscheinlichkeit eines Schadens liegt deutlich unter der eines Nutzens – die Nutzen-Schaden-Bilanz liegt klar im positiven Bereich.
10. Die Kosten stehen in einem annehmbaren Verhältnis zum Nutzen des Programms.

Derzeit würde ein Prostatakrebs-Massenscreening nur ein einziges dieser Entscheidungskriterien unumstritten erfüllen: das Erste.

Die digitale rektale Untersuchung

Die DRE – isoliert durchgeführt – ist als Screeningtest für das Prostatakarzinom bei asymptomatischen Männern ungeeignet und daher nicht empfohlen (unzureichende Genauigkeit, Reproduzierbarkeit im Screeningsetting).

Der Test auf prostataspezifische Antigene (PSA-Test)

Das Serum-PSA gilt derzeit als wichtigster und klinisch brauchbarster Marker beim Prostatakarzinom, wobei das Serum-PSA gewebsspezifisch, aber nicht karzinomspezifisch ist. Der Wert zeigt generelle Veränderungen in der Prostata an, gibt jedoch keinen Hinweis, ob es sich dabei um Krebs handelt.

Die Spezifitätsangaben in der Literatur streuen zwischen 59 und 97 Prozent bzw. Sensitivitätsangaben zwischen 57 und 99 Prozent. Es gibt erhebliche Bedenken über den adäquaten Schwellenwert des PSA-Serumwerts, der Anlass zur weiterführenden Diagnostik, der Biopsie, geben soll.

Der bis dato am häufigsten verwendete Schwellenwert, über den hinaus weitere diagnostische Maßnahmen indiziert sind, ist 4 ng/ml. 10 % aller Resultate bei 50 - 70-Jährigen liegen über 4ng/ml. Derzeitiger Standard für die Referenzdiagnostik ist die transrektale Biopsie. Bei etwa zwei Drittel der Männer, die sich einer Biopsie, basierend auf einem Serum-PSA-Wert zwischen 4 bis 10 ng/ml, unterziehen, wird kein Prostatakarzinom nachweisbar sein.

Hingegen wird jedoch ein beachtlicher Anteil an Männern (bis zu ca. 20 Prozent) mit klinisch signifikantem Prostatakarzinom einen Serum-PSA-Wert unter diesem üblicherweise empfohlenen Schwellenwert von 4 ng/ml haben.

In Diskussion ist die sogenannte PSA-Dynamik: Neben dem absoluten Wert wird der Anstieg pro Zeiteinheit bewertet. Daten mit klinischen Endpunkten gibt es unserem Informationsstand zu Folge aber noch nicht.

Verlauf des Prostatakarzinoms

Es bleibt unklar, ob ein screening-entdecktes Karzinom überhaupt zu einem klinisch signifikanten Tumor geworden wäre. Es besteht nach wie vor noch kein ausreichendes Verständnis über den natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms. Der Tumor stellt keine singuläre Krankheitsentität dar, vielmehr eine heterogene Erkrankung, die Formen von langsam wachsend, niemals metastasierend bis aggressiv wachsend, schnell metastasierend und lebensbedrohend annehmen kann. Gegenwärtig gibt es noch keine adäquate Möglichkeit, die Aggressivität des Prostatakarzinoms im Frühstadium zu erkennen bzw. die wahrscheinliche Verlaufsform vorherzusagen.

Randomisierte kontrollierte Studien

Die randomisierte kontrollierte Studie über das Prostatakarzinom-Screening von Labrie et al. untersuchte über 46.000 Männer im Alter von 45 bis 80 Jahren in zwei Gruppen, wobei eine der Gruppen zum Screening mittels PSA-Bestimmung bei einem Schwellenwert von 3,0 ng/ml und einer digitalen rektalen Untersuchung (DRE) eingeladen wurde. In der ersten Analyse dieser Studie nach einer Beobachtungszeit von acht Jahren ergab sich eine auf den ersten Blick sensationelle Mortalitätssenkung um 63 Prozent. Allerdings wurde die Aussagekraft der Studie durch eine sehr niedrige Compliance-Rate beeinträchtigt. In einer nachgesetzten Intention-to-Treat-Analyse, in der auch die Studienabbrecher berücksichtigt wurden, konnte dann das Ergebnis nicht bestätigt werden. Die Analyse ergab ein absolutes Sterberisiko an Prostatakarzinom in der zum Screening eingeladenen Gruppe von 4,6 pro 1.000 Männer gegenüber 4,8 pro 1.000 Männer in der Kontrollgruppe. Ob der fehlende Nachweis für eine absolute Sterberisikoreduktion auf die zu geringe Studiengröße (n: 46.000) oder auf den tatsächlich fehlenden Benefit des Screenings zurückzuführen ist, ist nicht beantwortbar.

Vergleichs- und Beobachtungsstudien

Von Befürwortern des Screenings wird der in den letzten Jahren zu beobachtende teilweise Rückgang der Prostatakrebssterblichkeit auf den vermehrten Einsatz des PSA-Screenings zurückgeführt.

Vor den 80-er Jahren war in den meisten Industrieländern die Prostatakarzinommortalität steigend, ab den späten 90er Jahren nahm die Mortalität wiederum ab. Von 1987 an nahm das PSA-Screening besonders in den USA rapide zu. Der Rückgang der Prostatakrebssterblichkeit wurde von Screeningbefürwortern als Beweis für die Effektivität des Screenings angesehen, die Mortalitätsrückgänge waren aber in den Gesundheitsdistrikten mit geringster Screeningintensität am größten.

Eine ähnliche ökologische Studie wurde im Bundesland Tirol durchgeführt. Ungefähr zwei Drittel der Männer im Alter zwischen 45 und 75 Jahren absolvierten im Zeitraum zwischen 1993 und 1998 mindestens einmal einen PSA-Test. Von 1993 an wurde in Gesamtösterreich eine Reduktion in der Prostatakarzinom-Sterblichkeit beobachtet, mit signifikant stärkerem Rückgang in Tirol im Vergleich zum restlichen Teil Österreichs, insbesondere von 1995 an. Die Autoren schätzten auf Basis dieser Beobachtungen und der durchschnittlichen altersadjustierten Sterberate von 1986 bis 1990 die Differenz zwischen der Anzahl der beobachteten und erwarteten Todesfälle durch das Prostatakarzinom für die Altersgruppe von 40 bis 79 in Tirol auf 22 für das Jahr 1998 und auf 18 für das Jahr 1999.

Inländische und ausländische Screeningexperten beanstandeten in einer Vielzahl von Publikationen die Gültigkeit dieser Schlussfolgerungen: Wie auch von Durham et al. in der systematischen Evidenzübersicht über PSA-Screening kritisch dargelegt, ist es bei einer derart

kurzen Periode von nur zwei Jahren nach Einführung des PSA-Tests höchst unwahrscheinlich, dass die beobachteten Veränderungen in der Prostatakarzinommortalität auf das PSA-Screening zurückzuführen sind. Gäbe es durch ein populationsbasiertes PSA-Screening tatsächlich einen Gesundheitsnutzen, würde dieser erst dann erkennbar sein, wenn die durchschnittliche Zeitspanne des Prostatakarzinoms von der Diagnose bis zum Tod abgelaufen wäre. Für das Prostatakarzinom liegt diese Zeitspanne aber bei mindestens fünf bis wahrscheinlich sogar mehr als zehn Jahren. Erst dann wären gültige, auf die Initiierung eines populationsbasierten Prostatakarzinomscreenings rückführbare Ergebnisse zu erwarten. Somit sind die häufig propagierten Beobachtungen eines Gesundheitsnutzens – die Mortalitätssenkung – in den gescreenten Bevölkerungen äußerst kritisch zu interpretieren.

Internationale Vorgangsweise



In keinem der großen staatlichen Gesundheitssysteme werden Männer, die keine Symptome einer Prostataerkrankung haben, zu einem Prostatakarzinom - Früherkennungstest eingeladen.

Seit Beginn der 90-er Jahre laufen zwei große Studien eine in den USA – das „Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial“ (PLCO) –, die andere in Europa – die „European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC). Man erhofft sich von diesen Studien, dass sie klären, welche Vor- oder Nachteile ein Prostatakarzinom-Massenscreening-Programm hat. Die Zwischen-Ergebnisse berichten wir im letzten Absatz.

Die im Jahre 2002 publizierte deutsche Leitlinie mit höchster Qualitätsstufe (S3) stellte unmissverständlich fest: „Die Effektivität der Früherkennung beim männlichen Prostatakarzinom ist zur Zeit unbewiesen.“ Folglich wird ein gesetzlich verankertes Früherkennungsprogramm, das den PSA-Test beinhaltet, momentan nicht befürwortet. Die deutsche Leitlinie steht damit im Einklang mit dem internationalen Kenntnisstand. Die kanadischen, australischen, neuseeländischen, britischen und norwegischen Gesundheitsbehörden und ihre zugezogenen Expertengremien teilen diese Einschätzung ebenso wie die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Diese hält in einem systematischen Review die Evidenz für eine günstige Nutzen-Bilanz für unzureichend.

Keine der großen US-amerikanischen Organisationen befürwortet ein systematisches PSA-Screening (z. B. The American Academy of Family Physicians, The American Cancer Society, The American College of Physicians, American Society of Internal Medicine, The American Medical Association, The American Urologic Association).

Die WHO wie auch das beratende Gremium der Europäischen Kommission auf dem Gebiet der Karzinomprävention betonen im Einklang mit den zuvor zitierten Organisationen, dass bisher nicht hinreichend konklusiv gezeigt werden konnte, dass ein PSA-Screening die Mortalität bei Prostatakarzinom senkt.

Daher soll der Schwerpunkt auf Aufklärung über den potenziellen Schaden und Nutzen des PSA-Screenings, auf die individuelle Präferenz der Patienten und insbesondere auf eine individuelle informierte Entscheidungsfindung gelegt werden.

Möglicher Screening-assoziiertes Schaden

Ist der medizinische Nutzen (Morbiditäts-, Mortalitätssenkung) für das Prostatakarzinom-Massenscreening bisher unzureichend bewiesen, so ist das Schadenspotenzial im Zusammenhang mit der Folge- bzw. Referenzdiagnostik, der Biopsie und den therapeutischen Maßnahmen unbestritten. Die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) stellt zu den Risiken in ihrem systematischen Review fest: *„we can establish the presence of potential harm“*.

Das Lebenszeitrisko eines 50-jährigen Mannes, an einem Prostatakrebs zu versterben, beträgt derzeit etwa 2,8 Prozent. Das Risiko einer Prostatakrebsdiagnose im Screeningprozess liegt hingegen bei 17 Prozent.

Das Problem der Überdiagnostik kommt also zum Risiko eines falsch positiven oder falsch negativen Ergebnisses und den damit assoziierten negativen Folgen noch hinzu.

Autopsiestudien zeigen, dass fast jeder zweite ältere Mann ein undiagnostiziertes Prostatakarzinom hat. Schätzungen zufolge würden bis zu 40 Prozent dieser schlafenden bzw. so genannten klinisch insignifikanten Karzinome im Rahmen eines Screeningprogramms und nachfolgender Biopsie entdeckt werden. Diese Männer hätten also durch die Früherkennung nur Nachteile.

Therapieoptionen

Die Therapieoptionen des Prostatakarzinoms sind aktives Monitoring (watchful waiting), die radikale Prostatektomie, die Radiotherapie, Brachytherapie und Hormontherapie (ADT: Androgene Deprivation Therapy). Derzeit gibt es keine überzeugende Evidenz dafür, welche der Therapieoptionen die am besten geeignete für welche Patientengruppe ist, insbesondere für jene mit Screening entdeckten, lokalisierten Prostatakarzinomen.

Eine qualitativ gute randomisiert-kontrollierte Studie, die radikale Prostatektomie (RP) mit „watchful waiting“ bei insgesamt 695 Männern mit lokalisiertem Karzinom verglich, beobachtete nach acht Jahren keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität. Ohne Nachweis einer signifikanten Verbesserung der Gesamtmortalität (all-cause mortality) und eines substanziellen Effekts auf die gesundheitsassoziierte Lebensqualität bleibt die radikale Prostatektomie kontroversiell.

Unbestritten ist, dass jede Therapieform mit potenziellem Schaden assoziiert ist. So rangiert die in der Literatur berichtete Häufigkeit von sexueller Dysfunktion nach Prostatektomie zwischen 20 und 80 Prozent und zwischen 20 bis 45 Prozent nach Radiotherapie. Die Häufigkeit einer Harninkontinenz ist mit 15 bis 50 Prozent nach Prostatektomie und zwischen zwei bis 16 Prozent nach Radiotherapie angegeben. Als weitere Therapie-assoziierte Komplikationen sind Durchfall und Darmbeschwerden nach Radio- und Brachytherapie beschrieben.

Es gibt einige epidemiologische Studien, die zeigen, dass die Überlebensrate für Prostatakrebs im Frühstadium auch ohne Behandlung gut ist. In einer schwedischen Studie zu unbehandeltem Prostatakrebs waren nach 12,5 Jahren zehn Prozent der Männer an Prostatakrebs, allerdings 56 Prozent der Männer an anderen Ursachen verstorben. Die krankheitsspezifische Zehn-Jahres-Überlebensrate lag bei 85 Prozent. Diese Methode des aktiven Monitorings, des „Beobachtens und Wartens“ bei positivem Krebsbefund, stellt allerdings starke psychische Anforderungen an die betroffenen Patienten. Die Prostate Cancer Outcome Study zeigte, dass sich 37 Prozent dieser Patienten zu therapeutischen Maßnahmen entschlossen, auch wenn der Krebsbefund unauffällig blieb. Sie wählten großteils eine Anti-Androgen-Hormontherapie, deren Behandlungserfolg nicht gesichert ist, und die starke Nebenwirkungen zeigt. Wie sehr das Damoklesschwert der drohenden Krebsgefahr diese Männer belastete, zeigen die Ergebnisse der Teilnehmerbefragung: Trotz starker Nebenwirkungen und Beeinträchtigung ihrer sexuellen Funktionen waren die Männer, die sich zur Hormontherapie entschlossen hatten, mit ihrer Behandlung zufriedener als jene, die beim „watchful waiting“ geblieben waren.

Informierte Entscheidungsfindung

Anfragen von Männern, die aus Sorge um eine mögliche Prostataerkrankung nach einem Früherkennungstest oder konkret nach dem PSA-Test fragen, sollte mit ebenso sorgfältiger wie umfassender Information begegnet werden. Insbesondere sollten die bislang fehlenden

Beweise für einen Nutzen der Früherkennung und auch das bewiesene Risiko für einen Schaden eines PSA-Screenings – die möglichen ungünstigen Konsequenzen – klar thematisiert werden.

Männer, die nach dem Test fragen, sollten zudem eine Informationsbroschüre erhalten (nach Rückfrage beim HV wurde mitgeteilt, dass diese noch nicht ausgearbeitet wurde), die den Stand der Wissenschaft auf ebenso verständliche und eindeutige Weise vermittelt. Beschwerdefreie Männer unter 50 sollten darauf hingewiesen werden, dass für sie der Test mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Gesundheitsnutzen bringt und weltweit nicht üblich ist.

Es kommt darauf an, diese Patienten gut aufzuklären über die Krankheit und deren natürlichen Verlauf, soweit dieser bekannt ist, ebenso über die persönliche Risikosituation und über Nutzen und Schaden des PSA-Tests.



Männer über 50, die den PSA-Test trotz Aufklärung und Beratung wünschen, sollten davon aber keinesfalls abgehalten werden!

An dieser Stelle fügen wir eine eigene Überlegung ein

Die negative Bewertung des PSA-Screenings ist vielen praktizierenden Ärzten noch gar nicht bekannt, und führt bei Diskussionen zu Verwunderung, Unglauben und Zweifel. Ein Kollege betreut ca. 3000 Patienten in seiner Praxis, macht den Test seit 10 Jahren systematisch, und hat so nach eigener Einschätzung schon 100 Prostata-Karzinome entdeckt. Bei einer Lebenserwartung von 80 Jahren, sterben von 3000 Menschen im Jahr ca. 40, zwanzig davon sind Männer. 3% aller Männer sterben an einem Prostata-Karzinom, 3% von 20 sind 0,6, in 10 Jahren sind also ca. 6 tödliche Prostata-Karzinome zu erwarten, der Test hat aber 100 gefunden, von denen 94 behandelt wurden obwohl sie nicht dran gestorben wären.

Warum ist das so? Im Alter von 50 Jahren haben 40% der gezielt obduzierten ein Prostata-Ca, zwischen 60 und 80 wird die Prävalenz mit 50-64% angegeben (www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom.html). Einmaliges PSA-Screening + Biopsie entdecken 2,6% und übersehen 1,4%. Wird der Test 1-2x jährlich wiederholt, wird auch bei niedriger Sensitivität ein großer Teil gefunden. Durch das PSA-Screening hat sich in Tirol die Inzidenz der Neuerkrankungen kurzzeitig verdreifacht. Allerdings werden langsam wachsende, möglicher Weise nie zur Erkrankung führende eher durch wiederholte Tests mit mäßiger Sensitivität aufgedeckt, als aggressive schnell Wachsende, die in kurzer Zeit zur Erkrankung führen. Es ist also denkbar, dass das PSA-Screening harmlose Karzinome häufig aufdeckt und gefährliche häufig übersieht.

Zwischen-Ergebnisse von ERSPC und PLCO

a-t 12/2010: Weiterhin - PSA-Screening auf Prostatakarzinom ohne nachgewiesenen Nutzen: Die Nutzenbelege für ein systematisches PSA-Screening auf Prostatakarzinom sind auf der Basis der im vergangenen Jahr veröffentlichten Zwischenergebnisse zweier großer randomisierter Screeningstudien aus Europa und den USA dürftig ([a-t 2009; 40: 33-4](#)). Als einziger positiver Effekt wird in der europäischen ERSPC*-Studie eine signifikante Senkung der Sterblichkeit aufgrund eines Prostatakarzinoms errechnet (Relatives Risiko [RR] 0,80; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,65-0,98). Ein Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit ist bislang in keiner Studie beschrieben. Nun werden in einer Metaanalyse die Daten von sechs randomisierten Studien zum Prostatakrebscreening mit mehr als 387.000 Männern und medianen Beobachtungszeiten von 4 bis 15 Jahren gemeinsam ausgewertet, darunter auch die beiden 2009 veröffentlichten Arbeiten. In allen Studien wird dabei der PSA-Test verwendet, in drei Arbeiten zusätzlich digital untersucht. Wie zu erwarten, führt Screening bei den regelmäßig untersuchten Männern zu häufigerer Diagnose eines Prostatakarzinoms (RR 1,5; 95% CI 1,21-1,77). Insbesondere frühe Stadien werden erkannt (RR 1,95). Dies schlägt sich jedoch

nicht in einer Senkung der Gesamtsterblichkeit nieder (RR 0,99; 95% CI 0,97-1,01). Auch die Sterblichkeit an Prostatakarzinom wird durch Screening nicht signifikant beeinflusst (RR 0,8; 95% CI 0,71-1,09). Bemerkenswert ist, dass in der ERSPC-Studie nun nach längerer Beobachtung eines Teils der Probanden anders als in der Veröffentlichung 2009 ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Prostatakarzinomsterblichkeit nicht mehr nachweisbar ist (RR 0,84; 95% CI 0,7-1,01; DJULBEGOVIC, M. et al.: BMJ 2010; 341: c4543). Dem ungesicherten Nutzen steht ein schwer quantifizierbarer Schaden (unnötige invasive Diagnostik bei falsch positiven Befunden, unnötige Therapie aufgrund von Überdiagnosen und damit verbundene Komplikationen wie Impotenz und Inkontinenz sowie Ängste und Sorgen) gegenüber.

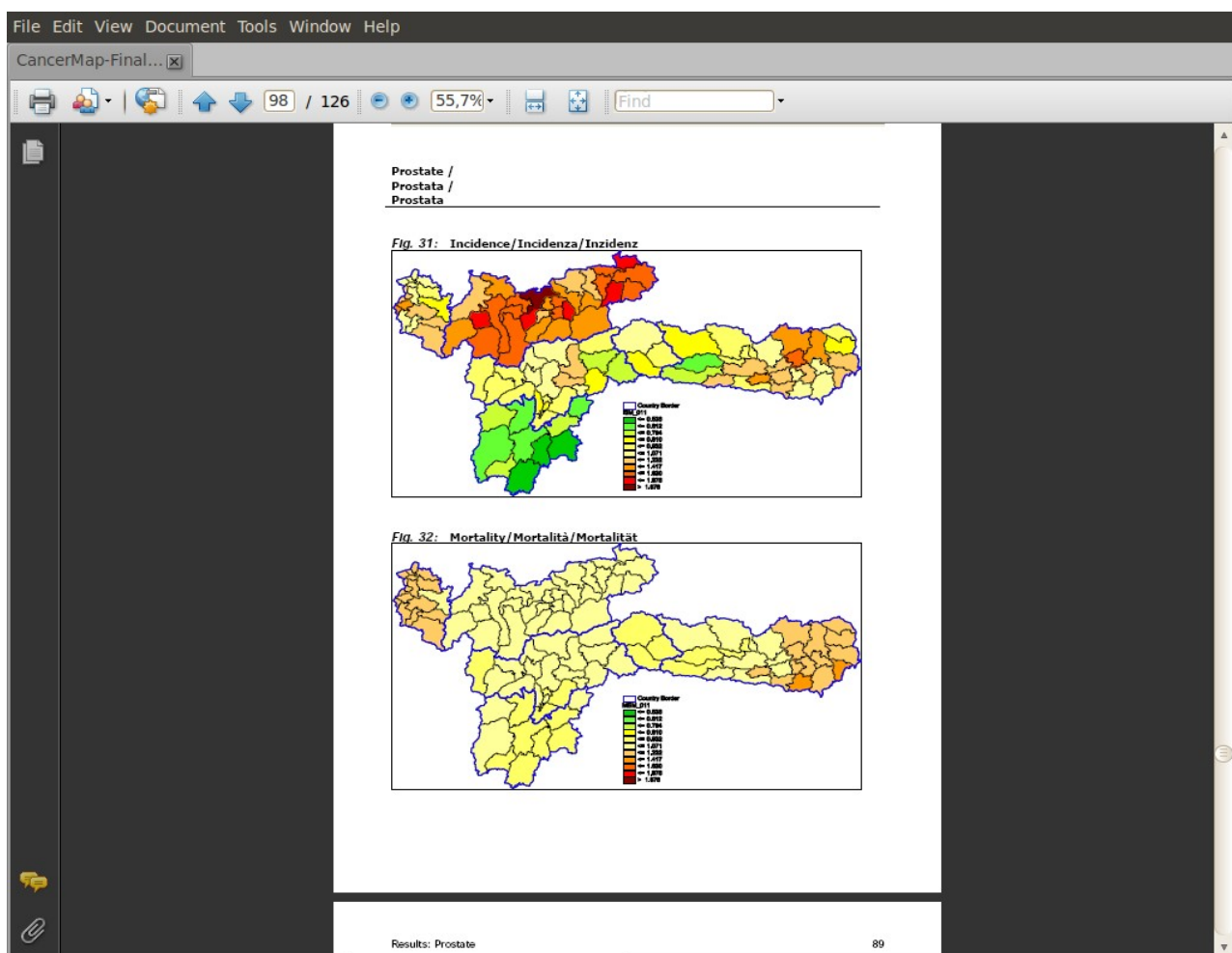
* ERSPC = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, PLCO = Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (USA)

© 2010 arznei-telegramm

Das Tumorregister Tirol

Willi Oberaigner veröffentlicht 2006 in Zusammenarbeit mit Fabio Vittadello (Südtiroler Tumor-register) den „Krebsatlas Alpenraum 1996-2000“.

Die Autoren sehen ein klares Muster in der geographischen Verteilung der Inzidenzraten, nämlich sehr stark erhöhte Raten in Tirol, die aber durch die große Inanspruchnahme von PSA-Untersuchungen bedingt sind. Die Verteilung der Mortalitätsrate ist nicht so klar, sie beobachten aber Regionen mit höherem Risiko in Vorarlberg und Kärnten.



Die Statistik zeigt im oberen Bild die Neuentdeckungsrate. Die regionalen Unterschiede spiegeln die regional unterschiedliche Screeningaktivität wider. Die Sterberaten im unteren Bild zeigen keinen erkennbaren Vorteil für die Regionen mit intensivem Screening. Daraus muss man schließen, dass PSA-Screening nicht zur Mortalitätsenkung aber zur Überdiagnose führt. Auch Willi Obereigner und Fabio Vittadello kommen zur Schlußfolgerung: „Obwohl einige Studien Vorteile zeigen, ist es zu früh, endgültige Empfehlungen auszusprechen“

<http://www.aks.or.at/informationen-fuer-fachleute/wissenschaftliche-informationen/krebsregister/krebsatlas-alpenraum/versteckter-ordner-fuer-randspalte/dokumente-fuer-randspalte/wissenschaft-1/cancermap-final-20060612.pdf>



Indikationen zur PSA-Messung

- Männer über 50, die trotz Aufklärung und Beratung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung den PSA-Test wünschen, sollten davon keinesfalls abgehalten werden
- Männern mit einem Sterbefall an Prostata-Karzinom bei Blutsverwandten 1. Grades sollte nach Aufklärung über die unsichere Datenlage der PSA-Test angeboten werden. Bei durch Screening entdeckten Prostata-Karzinomen, die nicht zu einer Metastasierung führten, sollte auch die Problematik der Überdiagnose thematisiert werden. Ab welchem Alter dies ratsam scheint ist unklar, im Allgemeinen wird das 45. Lebensjahr genannt.
- Grundsätzlich lässt sich eine Prostatitis u.a. auch durch einen Anstieg des PSA nachweisen, scheint aber im klinischen Alltag verzichtbar, zumal Harnuntersuchung, Leuko und CRP in der Praxis sofort zur Verfügung stehen, und die Messung eines meist sehr stark erhöhten PSA-Wertes zwangsläufig zur Kontrolle und damit „durch die Hintertüre“ in das Routine-Screening führt.
- PSA-Messung nach radikaler Prostatektomie:

Bei 40 - 50 % aller Patienten mit radikaler Prostatektomie, tritt zu irgendeinem Zeitpunkt, in Einzelfällen auch nach mehr als 10 Jahre, wieder ein Tumorwachstum auf. Ein besonderes Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, besteht für Patienten mit hohem präoperativem PSA-Wert (PSA > 15 ng/ml), Histologie > PT2b. 60–90 % der Patienten, die einen positiven Schnittrand, eine Samenblaseninfiltration oder einen Lymphknotenbefall haben.

Lokalrezidiv oder Metastasierung?

Die Differentialdiagnostik zwischen lokalem oder systemischem Rezidiv ist schwierig. Die digital rektale Untersuchung ist ebenso wie die Bildgebung nicht hilfreich. Auch die Biopsie hilft nicht weiter (die Sensitivität liegt bei 30–50 %). So schließt eine negative Biopsie ein Lokalrezidiv nicht aus. Die bildgebende Diagnostik gibt keine wesentlichen Informationen. Das Knochenszintigramm ist im Rahmen kurativer Ansätze irrelevant, das CT ebenso. Ob die MRT-Untersuchung mit transrektaler Spule tatsächlich ein Fortschritt ist, ist fraglich. Ebenso ist der Beitrag der neuen Techniken (z. B. Cholin11-PET) nach jetzigem Kenntnisstand nicht entscheidend.

Nur die PSA-Kinetik nach der Operation ist hilfreich:

Beim Lokalrezidiv steigt das PSA langsam an. Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity) liegt unter 0,75 ng/ml im Jahr, die PSA-Verdoppelungszeit (PSA-Doubling-Time) ist lang (> 6 Monate).

Beim systemischen Rezidiv dagegen sind PSA-Velocity bzw. PSA-Doubling-Time entsprechend höher als beim Lokalrezidiv.⁶⁴

Therapie

Eine bislang ungeklärte Frage ist, ob es Vorteile für den Patienten in Bezug auf die Überlebenszeit gibt, wenn bereits bei der ersten Messung eines PSA-Wertes von > 0,1 ng/ml nach der Operation eine weitere Therapie z.B. in Form eines Hormonentzuges eingeleitet wird. Alternativ käme eine Beobachtung des Patienten und der weiteren Entwicklung des PSA-Wertes in Frage.

Eine aktuelle Studie von AMLING et al. veröffentlichte in diesem Jahr erstmals Daten über einen PSA-Schwellenwert zur Definition eines Progresses nach radikaler Prostatektomie. Die Studiengruppe stellte fest, dass über 70 % der Patienten, die innerhalb von 3 Jahren nach der Operation einen PSA-Wert von 0,4 ng/ml oder höher zeigen, auch im weiteren Verlauf noch steigende PSA-Werte zeigen bzw. dies zu einem klinischen Progress mit der Notwendigkeit einer weiteren Behandlung führt. Steigt der PSA-Wert nur auf Werte zwischen 0,2 und 0,29 ng/ml an, so erreichen 49 % der Patienten im weiteren Verlauf einen Progress. Das bedeutet, dass nur etwa die Hälfte der Patienten nach jetzigem Kenntnisstand keine weitere Therapie benötigen würde, sondern eine sorgfältige Beobachtung und Kontrolle ausreicht.

AMLING definiert aufgrund seiner Daten einen PSA-Wert von 0,4 ng/ml als geeigneten "Schwellenwert" für die Definition, ob ein Progress nach radikaler Prostatektomie besteht oder nicht.

Ob daraus jedoch direkt eine therapeutische Konsequenz zu ziehen ist, muss im Einzelfall entschieden werden. Es gibt zur Zeit keine Ergebnisse aus klinischen Studien, die bei der Entscheidung behilflich sein können. Deshalb ist es wichtig, auch andere Faktoren wie z.B. die Lebenserwartung bzw. das Alter des Patienten, den Allgemeinzustand oder auch die psychische Situation mit zu berücksichtigen.⁶⁵

Patienten mit einer PSA-Verdoppelungszeit < 3 Monaten müssen einen aggressiven Tumor haben. Diese Patienten sollen hormontherapiert und sogar primär chemotherapiert werden, das allerdings

nur im Rahmen klinischer Studien.

Bei Patienten mit einer PSA-Verdoppelungszeit > 12 Monate soll das Prostatabett bestrahlt werden. Es gibt eine (seltene) Ausnahme: Das PSA steigt postoperativ an, bleibt dann aber konstant. In diesem Fall wird keine Therapie empfohlen, denn möglicherweise besteht ein Adenom-Rest im apikalen Bereich.

Patienten mit einer PSA-Verdoppelungszeit zwischen 3 und 12 Monaten bilden die größte Gruppe. Für sie wird eine Kombination von Strahlen und Hormontherapie vorgeschlagen, weil nicht bekannt ist, ob es sich um ein systemisches oder lokales Rezidiv handelt. Möglicherweise muss diese Behandlung als Overtreatment mit den entsprechenden Problemen eingestuft werden.

Es ist weder gesichert, ob bei dieser Form der Radiatio die begleitende Hormonablation nur 6 Monate oder 3 Jahre fortgeführt werden soll, noch ob die Bestrahlung sich nur auf das Prostatabett oder auch auf das Becken erstrecken sollten. Zur Frage, ob die Hormontherapie

64 Fornara P.: Journal für Urologie und Urogynäkologie 2006; 13 21-23

65 www.prostata.de

intermittierend oder kontinuierlich durchgeführt werden sollte, zeigte eine Studie von Tunn, dass das progressionsfreie Überleben beim PSA-Rezidiv in beiden Therapiearmen bei einem entsprechend langen Beobachtungszeitraum identisch ist. Der Zeitpunkt, wann mit einer Hormontherapie begonnen werden soll, richtet sich nach dem individuellen Risiko. Hat der Patient ein hohes Risiko (hoher Gleason-Score, schnelle PSA-Doubling-Time), ist eine frühe Hormontherapie angezeigt. Ist der Patient risikoarm und hat trotzdem ein PSA-Rezidiv, dann gleichen die Ergebnisse der frühen Hormontherapie denen der späteren. Das heißt, die Hormontherapie zusätzlich zur Strahlentherapie sollte nur bei Hoch-Risiko-Patienten angewendet werden. Die adjuvante Hormontherapie plus Salvage-Bestrahlung ist als 1. Wahl in Diskussion.

Eine weitere Entscheidungshilfe für eine zusätzliche Hormontherapie ist das individuelle Risikoprofil: ungünstiger Gleason-Score (7–10), präoperatives PSA > 15 ng/ml, histopathologischer Befund der für einen organüberschreitenden Tumor spricht.

Die klinische Relevanz von Mikrometastasen im Knochenmark, die in 20 % der Fälle im Beckenkammbiopsaten nachgewiesen werden können, ist unklar.⁶⁶

Die WHO wie auch das beratende Gremium der Europäischen Kommission auf dem Gebiet der Karzinomprävention betonen im Einklang mit den zuvor zitierten Organisationen, dass bisher nicht hinreichend konklusiv gezeigt werden konnte, dass ein PSA-Screening die Mortalität bei Prostatakarzinom senkt.

Daher soll der Schwerpunkt auf Aufklärung über den potenziellen Schaden und Nutzen des PSA-Screenings, auf die individuelle Präferenz der Patienten und insbesondere auf eine individuelle informierte Entscheidungsfindung gelegt werden.

Melanom-Screening

Beim Massenscreening mittels Hautinspektion konnte selbst in Australien nicht gezeigt werden, dass damit Melanome verlässlich früher erkannt wurden als in den Vergleichsgruppen ohne Screening. Wegen dieser offenen Beweislage wird beim Melanom auch in Australien empfohlen, Risikogruppen anamnestisch zu identifizieren und die Probanden zur Selbstwahrnehmung anzuhalten. Sie sollten ihrem Arzt suspekt erscheinende, sich verändernde Stellen möglichst umgehend zeigen und sich nicht blind auf das Ergebnis des letzten Screenings verlassen.

Für die Selbstinspektion konnte jedoch auch noch kein eindeutiger Beweis der Wirksamkeit erbracht werden. Jedenfalls sollten die Ärzte die bekannten Risikofaktoren für Melanome bei der klinischen Untersuchung der Probanden bedenken. So ist beispielsweise evident, dass Menschen mit empfindlichem blassen Hauttyp ab 65 deutlich häufiger Melanome entwickeln und Personen mit mehr als 50 Muttermalen verstärkt gefährdet sind. Die Aufmerksamkeit von Arzt und Proband sollte erhöht werden, wenn eine genetische Belastung und damit ein erhöhtes Risiko für ein Melanom vorliegt. Personen, die einen Blutsverwandten ersten Grades mit malignem Melanom haben, stellen eine definitive Risikogruppe dar. Diese sollten von sehr erfahrenen Dermatologen untersucht werden.

66 Fornara P.: Journal für Urologie und Urogynäkologie 2006; 13 21-23

Hier ergänzen wir die Darstellung der SV:

Die Dermatoskopie ermöglicht eine etwas frühere Melanomerkennung gegenüber dem unbewaffneten Auge, kann aber ein Melanom erst dann von einem sogenannten atypischen Nävus unterscheiden, wenn sich Melanomkriterien entwickelt haben. Das verzögert den Zeitpunkt der Entdeckung und führt zu größerer Eindringtiefe des Tumors.

Hinzu kommt, dass auch sehr erfahrene Dermatologen bestenfalls 80 - 90% Sensitivität erreichen, und gerade Risikopatienten meist eine unüberschaubare Zahl an Nävi haben.

Eine mögliche Ergänzung zum geschulten Dermatologen könnte deshalb das „Body-Mapping“ beim Hausarzt sein. Mit 33 standardisierten digitalen Bildern wird die gesamte Hautoberfläche von Hochrisikopatienten dokumentiert und im Abstand von 1- 2 Jahren mit dem Vorbefund verglichen. Die digitale Dermatoskopie ermöglicht auch die Verlaufsbeobachtung auflichtmikroskopischer Befunde. Bei neu aufgetretenen oder veränderten Muttermalen kann dann der Haut-Facharzt gezielter beigezogen werden. Dadurch könnten auch frühe Melanome, die sich nur durch ihr Wachstum verraten, weil Melanomkriterien noch fehlen, gefunden werden. Eine Arbeit von H. Kittler (Wien) zeigt die hohe Effizienz dieser Methode, Langzeitstudien zur Frage der Melanomsterblichkeit gibt es aber noch nicht.

Näheres im Online-Skriptum: Vorsorgeuntersuchung – Melanom – Algorithmus nach Prof. Kittler

Tabellen

Vorsorge neu 2005 Lebenszeittafel

VORSORGE-FRÜHERKENNUNGSPROGRAMM FÜR ÖSTERREICH ÜBER DIE LEBENSZEIT (INTERVALLE) BERUHEND AUF INTERNATIONALEN EVIDENZ-BASIERTEN LEITLINIEN – STAND 2005													
Gesundheitsziel	Altersgruppe												
	19–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	> 80
Karzinome													
Karzinomrisikooanamnese: einmal erheben und in angemessenem Intervall aktualisieren													
Zervixkarzinom	die ersten 3 Abstriche im Abstand von 1 Jahr, wenn negativ dann alle 3 Jahre												
Mammakarzinom	zur Diskussion												
Kolorektalkarzinom	< Jährlich Hämoccult, alle 5 Jahre Sigmoido- bzw. 10 Jahre Kolonoskopie ^{1,2}												
kardiovaskuläre Erkrankungen													
kardiovaskuläre Risikooanamnese: einmal erheben und in angemessenem Intervall aktualisieren													
Rauchen	< Alle 3 Jahre >												
Alkohol	< Alle 3 Jahre >												
Übergewicht	< Alle 3 Jahre >												
arterieller Blutdruck	< Alle 3 Jahre >												
Hyperlipidämie ¹	Risikogruppenscreening												
Typ-2-Diabetes ²	Risikogruppenscreening												
An deres													
Parodontalerkrankung	< Alle 6 Jahre >												
Glaukom-Risikogruppenscreening ³	Risikooanamnese: einmal erheben, in angemessenem Intervall aktualisieren												
Senium													
Hörminderung/Hörverlust	< Alle 2 Jahre >												
altersbedingte Sehschwäche	< Alle 2 Jahre >												
Glaukom-Screening im Alter ⁴	Sicherung augenärztlicher Kontrolle												
Beratung													
Beratung zur körperlichen Aktivität	< Alle 6 Jahre >												
PSA-Bestimmung	Ab 50 nach adäquater und wahrheitsgetreuer ärztlicher Aufklärung ausschließlich auf Wunsch des Screenings												

Diaminoxidase-Hemmer

ACETYLCYSTEIN: z. B. Aeromuc, Pulmovent
AMBROXOL: z. B. Ambrobene, Ambroxol, Broxol, Mucosolvan, Mucospas
AMINOPHYLLIN: z. B. Euphyllin, Mundiphyllin, Myocardon
AMITRIPTYLIN: z. B. Sarorten, Tryptizol, Limbritol
CHLORQUIN: z. B. Resochin
CLAVULANSÄURE: z. B. Augmentin
ISONIAZID: z. B. Myambutol + INH, Rifoldin + INH, Rimactan + INH
METAMIZOL: z. B. Buscopan comp., Inalgon, Novalgin
METOCLOPRAMID: z. B. Paspertin

Arzneistoffe, die über Cytochrom P450 3A4 abgebaut werden („Grapefruit-Interaktion“)

Astemizol, Atorvastatin, Buspiron, Carbamazepin, Cisaprid, Ciclosporin, Diazepam, Ethinylestradiol, FelodipinH1-Antagonisten, HIV-Proteasehemmer, Immunsuppressiva, Lovastatin, Midazolam, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, 17-Estradiol, Acenocoumarol, Amlodipin, Antiasthmatica, Antibiotika, Chinidin, Nitrendipin, Saquinavir, Simvastatin, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam, Verapamil

Cytochrom P450 3A4 Hemmer:

Grapefruitsaft, Cimetidin, Makrolid-Antibiotika, Verapamil und grundsätzlich alle Medikamente die über 3A4 abgebaut werden (s.o.) bewirken einen verzögerten Abbau.

Cytochrom P450 3A4 Induktoren:

Carbamacepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut bewirken einen beschleunigten Abbau und können z.B. eine Wirkungsabschwächung der oralen Kontrazeption bewirken!

Beers-Liste potentiell unangemessener Medikamente

In der sog. Beers-Liste werden Arzneistoffe aufgelistet, die speziell bei älteren Menschen verstärkt zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) führen oder als unwirksam gelten oder für die besser verträgliche Substanzen zur Verfügung stehen.

Arzneigruppe	genannte Arzneistoffe	Erhöhte Gefahr bei älteren Patienten
Antiarrhythmika	Amiodaron (z.B. Sedacoron®)	QT-Verlängerung, ungewisse Wirksamkeit
Antibiotika	Nitrofurantoin (z.B. Furadantin®)	Niereninsuffizienz
Antidementiva	Dihydroergotoxin (z.B. Hydergin®)	kein Wirksamkeitsnachweis
Antidementiva	Cyclandelat (z.B. Natil®)	unwirksam
Antidepressiva	Fluoxetin (z.B. Fluctin®)	exzessive ZNS-Stimulation, Schlafstörungen, Agitiertheit
Antihistaminika	Diphenhydramin (Dibondrin®)	Verwirrheitszustände, Sedierung
Antihypertonika	Reserpin über 0,25 mg (Kombinationen)	Depression
Antihypertonika	Doxazosin (z.B. Supressin, Prostadilat®)	Hypotension, Miktionsstörungen
Antihypertonika	Clonidin (z.B. Catapresan®)	orthostatische Hypotension, ZNS-UAW, Mundtrockenheit
Antihypertonika	Nifedipin, kurzwirkend (z.B. Adalat®)	Hypotension, Angina pectoris
Benzodiazepine, lang wirkend	Chlordiazepoxid (z.B. Librium®), Diazepam (z.B. Valium®, Rohypnol®),	extrem verlängerte Halbwertszeit über Tage, hohe Sturzgefahr
Benzodiazepine, kurz bis mittellang wirkend	Lorazepam (z.B. Tavor®), Oxazepam (z.B. Adumbran®), Triazolam (z.B. Halcion®) bei längerer Anwendung	erhöhte Empfindlichkeit gegen Benzodiazepine
H ₂ -Blocker	Cimetidin (z.B. Tagamet®) <i>NB: freiverkäufliche Präparate</i>	ZNS-UAW wie Verwirrheitszustände häufiger
Herzglykoside	Digoxin	Toxizität wegen verminderter renaler Clearance
Laxantien, länger angewandt	z.B. Bisacodyl (z.B. Dulcolax®) <i>NB: freiverkäufliche Präparate</i>	Darmfunktionsstörungen
NSAID (Nicht-steroidale Antiphlogistika)	alle NSAID mit längerer Halbwertszeit (wie Naproxen, Piroxicam) und bei längerer Einnahme	GI-Blutungen, Niereninsuffizienz, Hochdruck, Herzinsuffizienz
NSAID	Indometacin (z.B. Indocid®)	höchste Rate an ZNS-UAW
Neuroleptika	Promethazin (z.B. Atosil®)	starke anticholinerge UAW
Östrogene (oral)	z.B. Monopräparate zur Hormontherapie in der Menopause	karzinogenes Potential
Spasmolytika	Butylscopolamin (z.B. Buscopan®)	starke anticholinerge UAW
Orale Antidiabetika	Rosiglitazon (z.B. Avandia®)	Erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Herzinsuffizienz

Quelle: nach Arzneimittelbrief 2005; 39: 44, letzte Ergänzung 2-2008

Stichwortverzeichnis

4-er-Zeichen.....114	Alendronat.....126	Aortenklappenstenose.....186
4S 154	Allergierisiko.....106	Aortenstenose.....223
5HTT-Promotorregion.....283	Allergietestung.....52	Apo-lipoprotein Eε4 Allel.....267
A-H1N1/2009.....41	Allopurinol.....123, 194	APP-Gen.....263
abdominale Migräne...66	Alpha-Glukosidasehemmer..165	Appetithemmer.....152
Abilify®.....273	Alpha2-Antagonisten. 296	Aquaphoril®.....142
Abnahme.....50	Aluminium.....76	ARF.....13
AC-Gelenk.....90	Aluminium-enzephalopathie.....77	Aricept®.....266f.
Acarbose.....165	Alzheimer.....262	Aripiprazol.....273
ACCORD.....140, 161	Amaryl®.....165	arterielle Verschlusskrankheit. 113, 210
ACE-Hemmer...106, 139, 141ff., 146, 157, 183ff., 187ff., 228	Ambrobene®.....329	Arteritis temporalis.....64
ACETYLCYSTEIN.....329	AMBROXOL®.....329	Asbest.....62
Achillessehne.....121	Amiodaron...62, 77, 172, 330	Aspergillus.....47
ACTOS®.....167	Amisulprid.....273	Aspirationspneumonie.....180
AD2000 Studie.....267	Amputation.....138	Asplenie.....253
Adalat®.....330	Amylase.....176	ASS + Dipyridamol.....209
ADAScog-Skala.....267	Amyloid-Precursor-Protein (APP).....263	Asthma. 25f., 38, 49ff., 56, 141, 145, 188, 210, 235, 242, 258, 297
Adenosin.....196	Amytryptilin...63, 72, 210, 235, 295f., 298, 305	Asymptomatische Bakteriurie.....33
Aderhold Volkmar.....271	Anafranil®. 295, 297, 299	Atacand®.....187
ADHD Rating Scale...301	Analgetika-induzierter. 63	Atenolol.....146, 184
ADHD-RS.....301	Angeliq®.....228	Atomomexetin.....301
ADHS.....300	Angina tonsillaris.....11	Atorvastatin.....155, 329
Adumbran®.....259, 330	Angioödem.....143	Atosil®.....330
ADVANCE.....161	Angiotensin II-Antagonisten.....144, 187	atypische Pneumonie...30
Aerocortin®.....50	Anoretikum.....152	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS).....300
Aeromuc®.....329	Anorexie.....266	Aurorix®.....297
AFCAPS 154	anstrengungsinduziertes Asthma.....50	Auskultation.....31
Agaffin®.....86, 305	Antazida.....71, 76	AV-Block.....266
Agitation.....266	Antiarrhythmika.....172	AVANDIA®.....162, 167
Agoraphobie 221	Anticholinergika....56, 59	Avara®.....123
Agranulozytose.....123	Antidepressiva in anderen Indikationen.....297f.	Axura®.....266f.
Agression.....266	Antikoagulanzen.....204	Azol-Antimykotika.....235
AIDS.....44	Antikörper-Titer.....255	Babesien.....42
Akupunktur.....96	Antikörperbestimmung.....255	Bakteriurie.....33
Akupunktur 95, 125	Antikörpermessung.....42	Barrett-Ösophagus.....68
Akustikusneurinom...219	Antioxidantien.....148f.	Basaliom.....134
akute Bronchitis. 25f., 30, 37	antiretrovirale Medikamente.....47	Bauer Joachim.....265
Akute Bronchitis.....25f.	Anxiolit®.....259	Baumhackl Ulf.....248
akute Otitis media 20, 157	Aortendissektion.....176	Baxter.....245
Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis.....13		BDNF.....264
Akute Rhinosinusitis...21		
akutes Nierenversagen.....195		
Akutes rheumatisches Fieber (ARF).....13		

Beckenbrüche.....	93	Briede-Bohrung.....	117	Hämatom.....	215
Beclomet®.....	50	Bronchodilatoren.....	59	CIBIC-plus Skala.....	267
Beclometason.....	50	Bronchopneumonie.....	30	Cileste®.....	234
Becotide®.....	50	Brotizolam.....	259	CILESTE®.....	226
Beers-Liste.....	330	Brustkrebsrisiko.....	276	Cimetidin.....	330
Beinschmerz.....	102	Budesonid.....	50	CIN.....	241, 254
Beinvenenthrombose 200, 202		Buprenorphin.....	305	Cipralext®.....	296
Belara®.....	227, 233f.	Bupropion.....	300	cis-Fettsäuren.....	149
Benigner anfallsartiger Lagerungsschwindel. .	215	Buronil®.....	269	Citalopram.....	293, 296
Benzodiazepine.....	330	Buscopan®.....	176, 330	Claudikatio spinalis....	215
Benzodiazepine, lang wirkend.....	330	Butylscopolamin. 176, 330		Clofibrat.....	154, 156
Berlusconi Silvio.....	251	Ca-Antagonisten 141, 146		Clomipramin. 77, 295, 299	
Berotec®.....	49	Calcitonin.....	118, 124f.	Clonidin.....	147, 330
Beschleunigungstrauma der Halswirbelsäule....	97	Calcium.....	128, 184	Clopidogrel.....	209f.
Beta-2-Agonisten.....	59	Calciumantagonisten. 184		Clostridium diffizile.....	78
Bettruhe.....	202	Candesartan.....	144, 187	Clotrimazol.....	235
Bezafibrat.....	154	Candibene®.....	235	Clozapin.....	262, 270, 273
Bezalip®.....	154	Candida.....	42	Cluster-Kopfschmerz...63	
Bing/Horton-Syndrom. .63		CAP.....	25	CMA.....	227, 233f.
Biofeedback.....	125	Captopril.....	143, 147	Cochrane Review.....	97, 148f
Biologica.....	122	Carbamazepin . 303, 305		Cockcroft-Gault Formel	198
bipolar.....	284	CARE Studie 154, 190		Colchicin.....	92
Bisacodyl.....	330	Carotisstenose.....	181	Colitis ulcerosa.....	43, 87
Bisoprolol.....	146, 189	Carpaltunnel-Syndrom. 88		Colofac®.....	87
Bisostad®.....	179	Carvedilol.....	146, 189	Coloskopie.....	309
Bisphosphonate.....	126, 130f.	Catapresan.....	330	Concerta®.....	302
Blasenentleerung nach GV.....	33	CD4-Zellen.....	47	Concor®.....	146
Blopress®.....	144, 187	Ceeling-Effekt.....	305	Confavreux.....	249
Blutdruckmessgerät. .	136	Centers for Disease Control and Prevention (CDC).....	40	COPD..26, 28, 38, 43, 53, 56f., 59f., 141, 145, 188, 240, 242, 258	
Blutdruckmessung. .	136f.	Cerazette®.230, 231, 234		Cosaar®.....	144
Blutungsrisiko.....	204	Cerebogan.....	266	Coumarine.....	204ff.
BNP-Spiegel.....	190	Cervicale Intraepitellale Dysplasie.....	254	COX 2 selektive NSAR	106
Böhler-Zeichen.....	114	Cervicalsyndrom.....	94f.	Coxitis fugax.....	114
Bone Bruise.....	117	Cervixkarzinom.....	226	cP.....	122
Boosterimpfungen.....	239	Cetiricin.....	294	Crestor®.....	156
Borrelia afzelii.....	35	CHADS2-Score..179, 204		CRP.....	23
Borrelia Burgdorferi....	35	Chevron-Osteotomie...91		CRP-Messung bei Infekten.....	42
Borrelia garinii.....	35	Chlamydien.....	42	CVS.....	66
Borrelien.....	42	Chlamydienpneumonie 29		Cyclic Vomiting Syndrome.....	66
Botulinustoxin.....	90	Chlormadinonacetat...227		Cyclosporin A.....	123
Bouchardarthrose.....	122	Chlortalidon.....	142	Cymbalta®,.....	297
Brain Natriuretic Peptide	190	Cholesterinreduktion. .148		Cyproteronacetat.....	227, 229, 233f.
Branhamella catarrhalis	20	Cholinesterasehemmer	266f., 269	Cytochrom P450.....	329
Bricanyl®.....	49	Chondrokalzinose.....	92	Cytomegalie.....	47
		Chorea.....	13		
		Christian Kunz.....	243		
		chronische Gastritis.....	68		
		Chronisches subdurales			

Cytomegalievirus.....	42	Dosieraerosole.....	52	EPOS 3-Leitlinie.....	22
d-Dimer.....	202	Dosistitration	186	Epstein-Barr-Virus.....	42
Dapoxetin.....	299	Doxazosin.....	330	Eradikationserfolg.....	69
Darmträgheit.....	86	Doxepin.....	295	Eradikationsschemata.....	68, 69
Das Gedächtnis des Körpers.....	265	Drehmann-Zeichen....	114	Erblindung.....	138
DASH-Diät.....	139	Dronedaron.....	178	Erbrechen.....	66
Dauerkathederträger.....	33	Drospirenon... 228f., 233f.		erektile Dysfunktion....	298
Defibrillation.....	172	DRSP.....	228f.	Erythema marginatum..	13
Demenz vom Alzheimertyp.....	262	Dukoral®.....	236	Erythema migrans.....	35
Demenzformen.....	262	Duktales Carzinoma In Situ (DCIS).....	315	Escitalopram.....	296
DepoCon®.....	231, 234	Dulcolax®.....	330	Esomeprazol.....	73, 210
Depression.....	282ff., 287, 330	Duloxetine	297, 299	Essentieller Tremor....	223
Dermatitis.....	194	Durchfälle.....	78	Etonogestrel.....	230
Dermatomyositis.....	121	Durchfälle .21, 76, 78, 83, 86, 283, 293		Euglucon®.....	165
Desogestrel.....	210, 225, 227ff., 233f.	Durchimpfungsrate...	244	Eurasstudie.....	229
Diabetex®.....	159	Durogesic®.....	305	European Active Surveillance Study....	229
diabetische Nephropathie	143	DVT.....	202f.	European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer.....	320
Dialyse.....	138	Ebetrexat®.....	123	Evista®.....	132
Diane mite®.....	229, 233, 234	Ebixa®.....	266f.	Evra®.....	234
Diazepam....	66, 210, 235, 259, 294, 329f.	Ebrantil®.....	143	EVRA®.....	230
Dibondrin Amp.®.....	66	Edronax®.....	297	EXCEL	154
Dibondrin®.....	261, 294, 330	Efektin®.....	297	Exelon®.....	266f.
Dickdarmkrebs.....	309	Efient®.....	210	exogen allergische Alveolitis.....	62
Diclofenac. .88, 106f., 304		Ehrlichien.....	35	extrapyramidal motorische Störungen	270
Dienogest.....	227, 230, 233f.	Eidgenössische Kommission für Impffragen.....	247	Ezetimib.....	156, 163
Digimerck®.....	189	Ejakulatio praecox.....	294, 299	Farmerlunge.....	62
Digitalis.....	183	Elektrolythaushalt.....	191	Fazialisparese.....	35
Digitoxin.....	189	Elektrolytstörungen....	174	Fenoterol.....	49
Digoxin.....	189	Elektrotherapie.....	90, 96f.	Fentanyl.....	305
Diltiazem.....	179, 184	Empfängnisverhütung	225, 230	Fentanyl TTS.....	305
Dilzem®.....	179	Enalapril.....	143f., 185	Fettreduktion.....	148
Diovan ®.....	144, 188	Enbrel.....	123	Fibrat-Statin Kombinationstherapie	164
DIP.....	122	Enbrel®.....	123	Fibrate.....	154, 156, 164
Diphenhydramin..	66, 294, 330	Endokarditisprophylaxe	36	Fibromyalgie.....	124f.
Diphtherie....	236, 238, 240	Endometriumkarzinom	226	Fischölkapseln.....	148f.
Dipiridamol.....	209	Endothelin.....	196	fist passs Effekt.....	53
Diskusprolaps.....	104	Engerix B®.....	240	Flixotide®.....	50
DiTe-Anatoxal®.....	236	Engerix®.....	236	Fluconazol.....	77, 235
Divertikulitis	87	Entspannungsübungen	125	Fluctine®.....	296
DMARs.....	129	Eosinophilie.....	194	Fludex®.....	142
Dominal®...	261, 269, 294	Epicondylitis lateralis...	89	Flunisolid.....	50
Donepezil.....	266	epidurale Infiltration....	111	Flunitrazepam.....	259
Donnerschlag-kopfschmerz.....	64	Eplerenon.....	190	Fluoxetin.....	77, 293, 296, 330
				Fluticason.....	50

Fluvastatin.....	156	glomeruläre		Hepatyrix®.....	236
FOBT.....	309	Filtrationsrate...106, 191f.		Hernan C.....	249
Folsan®.....	150	197f.		Herpes Simplex.....	42
Folsäure.....	123, 150, 184	Glomerulum.....	106	Herzglykoside.....	330
Foradil®.....	50	Glucobene®.....	165	Herzinsuffizienz.....	106f.,
Formoterol.....	50	Glucobya®.....	165	143, 145f., 157, 182, 185,	
Fosteo®.....	131	Glucophage®.....	159	188ff., 204, 208, 258,	
Fosinopril.....	143	Glukosamin-Sulfat...134f.		295, 330	
french triple.....	69	Gracial®.....	234	Herzmuskelentzündung	
Frequenzkontrolle.....	179	Grippe-Otitis.....	20		13
Frühdyskinesie.....	77	Gymnastik.....	96	Hexavac®.....	252
Fruktosemalabsorption	85	Gynäkomastie.....	190	Hib-Konjugatimpfstoff.	252
FSME.....	35, 236, 239	Gynovin®.....	234	Hirndruckzeichen.....	175
FSME-Epidemiologie.	244	H.p.-Eradikation.....	69	Hirnstamm- und	
funktionelle Dyspepsie	68,	H1-Blocker.....	294	Kleinhirninfrakt.....	220
70f., 124		H2 Blocker.....	76, 330	Hirnstamm-Insult.....	215
Furadantin®.....	330	Haemophilus influenzae		Hirsutismus.....	190
Furosemid.....	183		20, 238	HIV-Infektionen.....	44
Galantamin.....	266	Haemophilus influenzae		HIV-Postexpositions-	
Gallenkolik.....	176	Typ b-Impfung.....	252	prophylaxe.....	45
Galvus.....	166	Hahnemann Samuel.	251	HIV-Testung.....	46
Gardasil®...236, 241, 254		Halbwertszeit der		Homma Studie.....	267
Gastritis.....	67ff., 131	Benzodiazepine.....	258	Homozystein.....	150
Gastritis A.....	68	Halcion®.....	330	Hormonersatztherapie	
Gastritis B.....	68	Haldoperidol.....	273		132, 311
Gastritis C.....	68	Haldol®.....	269, 273	Hortenzentrum 53, 89, 98,	
Gastronenteritis.....	78	Hallux valgus.....	91	116, 124	
Gelenkersatz.....	115	Halzion®.....	258	HPV.....	241, 254f., 309
gemischte Demenz: ..	262	Hämaturie.....	13	hrt .42, 50, 59, 68, 77, 84,	
GERD.....	67f., 70, 75	hämolysierende		90, 95	
Gerinnungshemmer. .	207,	Streptokokken A.....	11	HRT	132
294		Harmonette®.....	234	Hüftfraktur.....	74, 93
Gestagene der 2.		Harninkontinenz	143, 215,	Hüftfrakturen.....	128
Generation	226	220, 262, 266, 294, 297f.		Hüftkopfeiphysen-	
Gestagene der 3.		Harnwegsinfekte.....	32f.,	lösung.....	114
Generation.....	227	219f.		Hüftprotektoren.....	93
Gestagene mit		Hautinfektionen.....	35	Humalog®.....	168
antiandrogener Wirkung		Havrix®.....	236, 239f.	Humira®.....	123
.....	227	HbA1C-Zielwert	156,	Hustenkopfschmerz....	64
Gestoden	225ff., 230,	160, 184		Hustschmerz.....	102, 111
233		Heberdenarthrose.....	122	HWI-Rückfall.....	32
Gewacalm®.....	259	Heberdenarthrose	122	HWS-Schleudertrauma	
Gewichtsabnahme.....	48	Heliobacter.....	42		98f.
Gewichtsverlust.....	86	Hemianopsie.....	63	Hyaluronsäure.....	134f.
Gicht	92	Hemicrania periodica		Hydergin®.....	266, 330
Ginkgo-Extrakte.....	266	neuralgiformis.....	63	Hydrosan®.....	142
Glibenclamid.....	165	Hemikranie.....	63	Hygienehypothese.....	49
Glimepirid.....	165	Heparin.....	201, 206, 208,	Hyper-Calciämie.....	174
Glinide.....	165	235		Hyper-Natriämie.....	174
Gliptine.....	166	Hepatitis A.....	236, 239f.	Hyperaktivität.....	300
Glissonschnge.....	96	Hepatitis B. 236, 238, 254		Hyperaldosteronismus	
Glitazone.....	167	Hepatitis C.....	42		136

Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern.....187	Infanrix hexa®.....238	172
Hypersensitiver Carotissinus.....223	Influenza...24f., 30, 37ff., 60, 236, 239f., 242	Katatonie 270
hypertensive Krise.....136	Influenza-Impfung 38, 242	Kieferhöhlen.....22
hypertensiver Notfall..147	Informierte Entscheidungsfindung 308, 314, 321	Kiefernekrosen.....130
Hypertonie...64, 106, 113, 136, 139ff., 146, 148, 157, 182, 204, 208, 231, 262, 294	Inhalative Kortikosteroide 50	Kineret®.....123
hypertrophe	Inhalierhilfen.....52	Kinetose.....221
Kardiomyopathie.....186	Injektion.....97	klassische Pneumonie. 29
Hypnose.....125	INR.....205ff.	Klinischer Risikoscore für Lungenembolie.....203
Hypo-Kaliämie.....174	Inspiratorischer Stridor.27	Knie-Status.....114
Hypo-Natriämie.....174	Inspra®.....190	Kniearthrose.....115, 134f.
hypoallergene Ernährung 52	Institut für Tropenmedizin 244	Knochenkrebs.....131
Hypogonadismus.....114	Insulin.....235	Knorpelschutzpräparate 134f.
Hypokaliämie.....172	Insulin Glargin.....168	Kochsalzreduktion.....139
Hypomagnesiämie.....74, 172	Insulin Lispro.....168	kognitive Beeinträchtigung.....275
Hyponatriämie...294, 296	Interessenskonflikte...251	kognitive Verhaltenstherapie.....125
Hypophysentumore...276	Interleukin 1 Antagonist 123	kolorektales Karzinom309
i.m. Injektionen.....205	Intermittierender AV-Block 223	Komplizierte Harnwegsinfekte.....33
Ibuprofen.....106, 304	Intimadicke.....149, 156	Kompressionsstrümpfe 113, 201
ICS 53, 56f., 59f.	intraartikuläre Injektion 92, 135	Konflikt-vermeidung...265
idiopathische	intracerebrale Blutung..64	Konjunktivitis.....24
Lungenfibrose.....62	IQWIG.....155	Kontrastmittel- nephropathie.....196
IELT-Zeit.....299	irritable bowel syndrome 85	Kopfschmerz.....63f.
IgA-Nephritis.....13	Isolation.....40	Kopfschmerz.....63f., 76f., 131, 147, 215, 220, 227, 232, 293, 298ff., 301
IgG.....42	ISOMERIDE®.....152	Kopfschmerzen nach epiduraler Infiltration...112
IgM.....42	Isoptin40 / 80 / 120 / 240mg®.....179	Korotkoff.....137
Ileosakralgelenk.....121	italian triple.....69	körperliches Training.125, 184
Imidazol-Antimykotika 235	Ivadal®.....258, 261	Kraniotomie.....180
Immunmodulatoren.....60	Ixodes ricinus.....35	Krebsfrüherkennung. 307
Impfausschuss...241, 244	Janumet®.....166	Lachmann.....114
Impfdurchbrüche242, 255	Januvia®.....166	Lagerungsschwindel .216
Impfkalender.....237	Jo-Jo-Effekt.....152	Laktoseintoleranz.....86
impfkritischen Eltern. 251	Joachim Bauer.....265	Lanitop®.....189
Impflobby.....244	Juvenile rheumatoide Arthritis.....121	Lansoprazol. .68, 73, 210, 305
Impfplan.....237ff., 242	Kaduszkiewicz.....267	Lantus®.....168
Impfrisiko.....247	Kaiserin Maria Theresia 251	Lasegue.....102
Impfungen. .49, 60, 236ff., 241	Kaposi-Sarkom.....47	Laxantien.....330
Impigement.....90	Kardiovaskuläre Prävention.....148	Lebenserwartung.....134
Implanon®.....234	Kardioversion.....177	Leberruptur.....176
IMPLANON®.....230	Kardioverter-Defibrillator	Leflunomid.....123
Imurek®.....123		Legionellose.....29
Indapamid.....142		
Indocid®.....330		
Indometacin.....330		
Inegy®.....156		

Leichtentuch.....	251	Syndrom.....	270	Miflonide®.....	50
Lendorm®.....	259	Mammakarzinom.....	226, 311	Migräne.....	63, 77, 141, 184, 188, 215, 218
Leponex®.....	270, 273	Mammographie.....	306, 311, 312ff., 317	Milbensanierung.....	52
Leukotrienantagonisten.....	49, 50, 51f.	Mammographiescreening.....	312f., 315	Milch-Alkali-Syndrom.....	174
Levonorgestrel.....	225ff., 230f., 233f.	Manualtherapie.....	96	Milzruptur.....	176
Lewy-Körperchen.....		Maprotilin.....	295	Minerva®.....	229, 234
Demenz.....	262	Marcoumar®.....	204, 206f.	Minesse®.....	234
Lifestyle Modifikation.....	138ff., 184	Marvelon®.....	234	Mini Mental State Examination Test (MMSE).....	266
LIPID Studie.....	154	Masern.....	238, 241	Minipille.....	230f.
Lisinopril.....	143f., 185	Massage.....	96	Minulet®.....	234
Litium.....	284, 297, 303f.	Mb. Cushing.....	136	MIP.....	122
Livazo®.....	156	Mclsaack.....	11f.	Mirelle®.....	234
Lobärpneumonie.....	30	MDRD-Formel.....	192, 198	Mirena®.....	234
Loette®.....	234	Medikamente in Schwangerschaft.....	235	Mirtazapin®.....	296
Lone Atrial Fibrillation.....	177	Medikamente mit QT-Zeit Verlängerung.....	77	Mitigation einer Pandemie.....	40
Long-QT-Syndrom.....	171	Medikamentöse Kardioversion.....	177	Mitralklappenstenose.....	186
Loradatin.....	294	Melanom.....	134	Mittel der 1. Wahl bei Akne.....	227
Lorazepam.....	330	Melanom-Screening.....	326	Mittel der 2. Wahl bei Akne.....	227
Losartan.....	144	Meldepflicht.....	47	Mittelmeer-Diät.....	149
Lovastatin.....	154	Meliane®.....	234	Moclobemid.....	210, 297
Ludiomil®.....	295	Memantidin.....	266	mod. Centorscore.....	11
Lumbalgie.....	102, 105, 215	Mencevax®.....	236	Monoaminoxidase-hemmer (MAO).....	297
Lungen-Auskultation.....	31	Mencord®.....	188	Montelukast.....	50
Lungenembolie.....	200, 202f., 228, 273	Menel.....	102	Moraxella catarrhalis.....	20
Lungenfibrose.....	62	Meningismus.....	64	Morbus Ahlbäck.....	118
Lungenfunktion.....	49	Meningitis.....	64	Morbus Bechterew.....	121
Lungenödem.....	173	Meningokokken.....	236, 239	Morbus Menière.....	218
Lyme-Borreliose.....	35	Meniskuszeichen.....	114	Morning after Pill.....	230, 234
Lymphadenopathie.....	48	Menstruationsverlegung.....	235	Morphin.....	305
M-dolor®.....	305	Mercilon®.....	234	Morphinhydrochlorid.....	305
M. Ahlbäck.....	114	Mesenterialinfarkt.....	176	Morphinsulfat.....	304f.
M. Bechterew.....	121	Meta-Analyse nach Kirsch.....	295	Mortalität unter Neuroleptika.....	275
M. Crohn.....	87	Metamizol.....	107, 108ff., 194f., 304	Motilium®.....	305
M. Cushing.....	136	Metformin.....	159, 196	MRFIT-Studie.....	148
M. infraspinatus.....	90	Methotrexat.....	123	MTX.....	122
M. Menière.....	215	Methylphenidat.....	301	MTX-Lunge.....	123
M. Perthes.....	114	Metoclopropamid.....	294, 329	Mucosolvan®.....	329
M. Piriformis Syndrom.....	111	Metoprolol.....	63, 146f., 179, 189, 235	Mucospas®.....	329
M. Scheuermann.....	104	Mianserin.....	296	MUI.....	149
M. Still.....	121	Micardis®.....	188	Mukolytika.....	54
M. Sudeck.....	118	Microgynon 30®.....	234	mukoziliare Clearance.....	52
Magenkarzinom- Prophylaxe.....	69	Micronovum®.....	234	Multaq®.....	178
Magentherapeutika.....	73			multimodale Therapie.....	95
Magnesium.....	77, 129, 184			Multiple Risk Faktor.....	
Magnesiummangel.....	75				
maligne Lymphome.....	47				
Malignes neuroleptisches					

Intervention Trial.....148	Nierensteine.....33	Oseltamivir.....39
multiple Sklerose.....248	Nierenversagen.....195	Osler-Phänomen.....137
Mumps.....238, 241	Nifedipin.....147, 329f.	Osteopenie.....128
Muskel-Schmerzen	Nimodipin.....329	Osteoporose...50, 59, 74,
rumpfnah.....121	Nipolept®.....273	77, 104, 126ff., 131f.,
Muskelkrämpfe.....266	Nitrofurantoin.....330	143, 184, 216, 276
Myalgien.....130	Nitroglycerin 147	Östrogene 330
Mycoplasmenpneumonie	NMDA-	Ottawa ankle rule.....91
.....29	Rezeptorantagonist....266	Ovarialkarzinom 226
Mycostatin Salbe®.....235	NNT.....21, 39, 71f., 118,	Over-user.....50
Nachtest-	131, 155ff., 209, 237ff.,	Overwhelming
Wahrscheinlichkeit....202	307	Postsplenectomy
nächtlicher Schmerzfall	Nootropil®.....266	Infection.....253
.....121	Noradrenalin-	Ovranette®.....234
Nackenmuskeltraining. 96	Rückaufnahme-	Ovulationshemmer. 225f.,
Naproxen.....106, 330	Inhibitoren (NaRI).....297	228, 230, 233
Nasensekret.....22	Norethisteron. .226, 233f.	Ovulationshemmer bei
Natriumpicosulfat.....86	Norgestimat.....226, 230,	Hyperandrogenämie. 233
Navoban.....125	233f.	Ovulationshemmer und
Nebivolol 146	Normaldruckhydro-	Karzinomrisiko...226, 228
Neer-Test.....90	cephalus.....220, 262	Ovulationshemmer und
Negativ-Symptomatik.271	Novalgin®.....107, 194	Thromboserisiko.....225
Neopterin.....48	Novonorm®.....165	Ovysmen 0,5/35®.....234
Nephritis.....121	NPH.....215, 220	Ovysmen 1/35®.....234
Nervus ischiadicus....111	NSAID.....330	Ovysmen®.....226
Neuraminidasehemmer	NUMBER NEEDED TO	Oxacepam 259, 330
.....39	TREAT.....157	Oxahexal®.....259
Neuroborreliose.....35	Nuvaring®.....234	palliativ-terminale
Neuroleptika.....76f., 222,	NYHA-Stadien.....183	Situation.....204
261, 269ff., 284, 330	Nystagmus.....217	Pandemie.....40ff.
Neuroleptika bei Demenz	Nystatin.....235	Panikattacke.....215, 222
.....271	Oberster Sanitätsrat...244	259, 292
Neuroleptika in der	Ödeme.....13	Pankreas-Lipase.....176
Geriatric.....279	Okklusionsverband....116	Pankreatitis. .83, 131, 176
Neuroleptika-Vergleich	Olanzapin.....270, 273	PANSS Positiv-Skala.272
.....270	Olivenöl.....149	Pantoprazol.....73, 210
Neuroleptikainduziertes	Olmesartan.....188	Paracetamol19f., 25f., 63,
Defizitsyndrom.....275	Olmetec®.....188	90, 97, 105, 115, 124f.,
neuroleptisches Syndrom	Omega3-Fettsäuren...149	235
.....270, 304	omeprazol.....73, 210	Parazetamol.....106
Neuroleptisches Syndrom	Omeprazol...68, 70, 73f.,	Parenterale Gabe von
.....304	210, 305	NSAR.....106
Neuropathia vestibularis	Ondansetron.....66, 125	Parkinsondemenz.....262
.....215, 217	opportunistische	Paroxetin.....293, 296
New Zealand Risk Scale	Infektionen.....47	Partnerschafts-
.....148, 155, 307	OPSI.....253	beziehungen.....265
NGF.....264	Orale Antidiabetika....330	Paspertin®.....294, 329
nicht-steroidale	orale Rehydratation....78	Passelyt®.....261
Antiphlogistika.....330	original antigenic sin. 242	pathologischen Frakturen
Niereninsuffizienz.....191,	Orthese.....91	130
206	Orthopädische Einlagen	paVK.....111, 113
Nierenkolik.....176	93	PE-Risiko-Score.....202

Pentavac®.....	252	Preiselbeersaft.....	33	Raniditin.....	294
Peritonsillarabszess.....	13	Presenilin-1-Gen (PS1)	263	Raucherentwöhnung...57, 128, 294, 298f.	
persistierendes Foramen Ovale.....	181	Presenilin-2-Gen (PS2)	263	Refluxbeschwerden....67, 70, 72, 76, 126, 129	
Perthes.....	114	Prevenar®.....	238	Refluxösophagitis.....	69
Pertussis...236, 238, 240, 252		Priligy®.....	299	Registeranalyse.....	187
Petrosus-Neuralgie.....	63	Primosiston®.....	235	Reizdarmsyndrom..85, 87	
Phäochromozytom.....	136	Priorix®.....236, 238		Reizmagen.....	68f.
Phasenprophylaxe....294, 298, 303		Probiotika.....	83f.	Remicade®.....	123
phobischer		Prokinetika....68, 70ff., 77		Reminyl®.....	266f.
Schwankschwindel...221		Prolaktinanstieg.....	276	Renaler Hypertonus...136	
phobischer Schwindel	215, 221	Promethazin.....	330	Rendy-Wagner.....	248
Physiotherapie....63, 89f., 94f., 98, 105, 128		Propanolol.....	66	Reninaktivität.....	193
Phytin.....	86f.	Prostadilat®.....	330	Repaglinid.....	165
Pioglitazon.....	167	Prostatakrebs...317f., 321		Repevax®.....236, 240	
Piracetam.....	266	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial	320	Replacement.....241, 255	
Piroxicam.....	330	Proteinurie.....	13	Reserveschema..... duale Hochdosistherapie.69	
Pitavastatin.....	156	Protelos® 131		Resochin®.....	123
Plantaraponeurose...121		Prothipendyl.....	294	Resorption....89, 116, 305	
Plättchenaggregations- hemmer.....	106, 209	PSA.....306, 317ff., 326		Resorption von NSAR- Salben.....	116
Pneumo23®.....	236	Pseudogicht.....	92	Revaxis®.....	236
Pneumocystis-carinii...47		Pseudokrupp.....	27	Rhabdomyolyserisiko.154	
Pneumokokken...60, 236, 238		pseudomembranöse Colitis.....	78	Rheuma.....	122
Pneumokokken- Konjugatimpfstoff		Pseudomonas.....	32	Rheuma- Basistherapeutika.....	122
Prevenar®.....	252	Psoriasis Arthritis.....	122	Rheumatische Erkrankungen.....	121
Pneumonie..25f., 28, 30f., 39f., 50, 53, 59, 74		psoriatischer Nagelbefall	122	Rheumatoide arthritis.122	
Pneumonie Letalitäts- Risiko.....	31	Psychopax®.....	259	Rhinitis mit eitrigem Sekret.....	21
Polio.....	236, 238	Psychotherapie.....283f.		Rhinoskopie.....	22
Polyarthritits.....	13	psychotrope Medikamente.....	172	Rhythmuskontrolle....177	
Polymyalgia rheumatika.....	121	Publikationsbias.....	53	Rhythmusstörungen....77, 223	
Polypharmazie.....	274	Pulmicort®.....	50	Rickettsia conori.....	35
Pommes frites.....	149	Pulmilide®.....	50	Rifabutin.....	69
Positiv-Symptomatik. 271		Pulmonalembolie.....202, 223, 230		Risedronat.....	126
Postinor®.....	230	Pulmovent.....	329	Risperdal®. 261, 270, 273	
Postrenales akutes Nierenversagen.....	195	QT-Zeit Verlängerung. 77		Risperidon.....270, 273	
potentiell		QTc.....	171	Ritalin®.....	301
unangemessene		Quadrupeltherapie.....	69	Rivastigmin.....	266
Medikamente.....	330	Quensyl®.....	123	Rizarthrose.....	88
PPI.....	304	Quietapin.....262, 273		Rohypnol®.....259, 330	
Prasugrel.....	210	Rabeprazol.....73, 210		Rosiglitazon.....162, 167, 330	
Pravastatin.....	154f.	Rachen-Soor.....	50	Rosuvastatin.....	156
		RALES Studie.....	194	Rotarix®.....	238
		Raloxifen.....	132	Rotashield®.....	242
		Ramipril.....	143f.	Rotateq®.....	238

Rotavirus.....	238, 242		303f.	Steven Jonson Syndrom		131
Röteln.....	238, 241	Serotonin-Noradrenalin-				
RR-Selbstmanagement		Rückaufnahme-		Stimulus-Deprivation..	264	
.....	138	Inhibitoren (SNRI).....	296	Strattera®.....	301	
Ruheschmerz.....	122	Sertalin.....	296	Streptococcus		
S-Allel.....	283	Serum-Kreatinin.....	191	pneumoniae.....	20	
Salazopyrin®.....	123	Shanghai-Studie.....	315	Streptokokkenfolgekrank		
Salben.....	116	SIADH	173, 175	heiten.....	13	
Salbutamol.....	49, 51	Silikatstaubbelastung...	62	Stroke Unit.....	180	
Salmeterol.....	50	Simvastatin...	154ff., 163,	Stroke-unit.....	147	
Salmonellose.....	78	329		Strontiumranelat	131	
Salzrestriktion.....	183	Sinequan®.....	295	strukturelle		
Sartane	144, 187	Single-Shot-Behandlung		Herzerkrankung.....	177	
Saxagliptin	166		32	Studienreise Kreta....	149	
Schanz-Kragen.....	98	Singulair®.....	50	Stufentherapie nach		
Schanzkrawatte.....	95	Sintrom®.....	204, 206f.	ACC/AHA.....	183	
Scheidenring.....	230	Sinusitis	21	Sturzneigung.....	205	
Schimmelpilze.....	52	Sitagliptin.....	166	Subarachnoidalblutung	64	
Schlaf- und		Solian®.....	273	Subglottische Laryngitis		
Beruhigungsmittel.....	258	somatoforme			27	
Schlafapnoe.	57, 136, 260	Schmerzstörung...	97, 124	subkutane Knötchen....	13	
Schlafhygiene.....	258	Somnubene®.....	259	Subluxatio supinatoria tali		
Schlaflosigkeit.....	266	Soor.....	47		91	
Schlaganfall.....	140, 147,	Sortis®.....	155	Sulfasalazin.....	123	
155, 180, 204, 210, 306		Sotacor®.....	146	Sulfonamide.....	142	
Schlaganfall-Risiko...	204	Sotalol.....	77, 146, 172	Sulfonylharnstoff	161, 165	
Schleimlöser.....	26, 60	Spacer.....	50	Sultanol®.....	49	
Schmerzbewältigungs-		Spannungskopfschmerz		Sumatriptan.....	63	
programme.....	94		63	Supraglottische Laryngitis		
Schmerzensgeld.....	98f.	Spasmolytika.....	330		27	
schmerzhafter		Spätdyskinesie.....	77	Supraspinatus-Sehnen-		
Händedruck.....	122	Spezifische		Syndrom.....	90	
Schmerztherapie	111, 304	Immuntherapie.....	53	Supressin.....	330	
Schublade.....	114	Spinalkanalstenose....	104	Surveillance-Daten....	253,	
Schultergelenk.....	90	Spirometrie.....	52, 56	255		
schwache Opioide....	304	Spirolacton.....	183, 194	Synapsenpathologie.	264	
Schwangerschaft	236	Splenektomie.....	253	Synkopen.....	266	
Schwartz-Bartter-Sy...	175	Spondylarthritis.....	121	Szintigraphie.....	202	
Schweinegrippe.....	41	SSP.....	90	T-Score.....	126, 128	
Schwindel	76, 215ff.,	Stamaril®.....	236	Tabelle Glomeruläre		
221ff., 231, 266, 300		Stangyl®.....	295	Filtrationsrate.....	197f.	
Schwindel internistischer		starke Opioide.....	304	Tachyphylaxie.....	50	
Genese.....	222	Statinindikationen....	148	Take five.....	286	
Sedacoron®.	62, 177 330	Statintherapie...	148, 154f.	Tamiflu®.....	39	
Selektive Serotonin-		Stauchungsschmerz.	102	Tariot Studie.....	267	
Rückaufnahmehemmer		Steal-Phänomen.....	146	Tauredon®.....	123	
(SSRI).....	295	Steinmann-Zeichen....	114	TBC-Ausbrüche.....	123	
Seloken retard®.	146, 179	Step down.....	51	TBE.....	248	
Serevent®.....	50	Step up.....	51	TdP.....	171	
Serokonversionsrate.	255	Steroidinfiltrationen...	89f.	Tebofortan®.....	266	
Seroquel®.....	270, 273	Stesolid 10mg		Tebonin retard.....	266	
serotonerges Syndrom		Rectaltube®.....	66	Telmisartan.....	188	

Temgesic.....	305	Ulcus duodeni.....	67, 69	130, 145, 177, 184, 188f.,
Tennisellbogen.....	89f.	Ulcus ventriculi.....	67	203f., 206, 208
TEP.....	115	Ulsal®.....	294	Vorsorgeuntersuchung
Terbutalin.....	49	unangemessene		306
Teriparatide.....	131	Medikamente.....	330	Vortestwahrscheinlichkeit
Tetanus.....	236, 238, 240	unkomplizierter HWI....	32	202
Theophyllin...50f., 57, 59,		Unschuldsvermutung.	251	VTE.....
76		Unterarmfrakturen.....	128	202f.
Therapie Aktiv.....	136	Urapidil.....	143	Waschmittel.....
Thiaziddiuretika. 139, 142,		Urosepsis.....	33	129
175		Use it or lose it.....	264	Wasserscheu.....
Thorax-CT.....	202	Vaginalsoor.....	235	251
Thromboembolie.....	276	Vagotonie.....	266	watchful waiting.....
Thrombopenie.....	205	Valette®.....	227, 233f	321
TIA.....	180	Valium®.....	259, 330	Wegenersche
tick-borne encephalitis		Valsartan.....	144, 188	Granulomatose.....
.....	248	van Swieten.....	251	121
Tics.....	301	Varilrix®.....	239	Weißkittelhypertonie. .
TIME IS BRAIN.....	180	Varivax®.....	236, 239, 241	137
TNF-Blocker.....	123	Varizellen. 236, 239f.,	242	Wellbutrin®.....
Tolvon®.....	296	Vas afferens.....	106	300
topische NSAR.....	116	vaskuläre Demenz.....	262	WHO-Studie
Torsade de pointes....	171	Velmetia®.....	166	(Clofibrat).....
Torticollis.....	77	Venda®.....	305	154, 156
Training.....	125	Venlafaxin.....	72, 295ff.	wiederholtes
trans-Fettsäuren.....	149	Verapamil.....	179, 184	Erbrechen.....
transiente globale		versoffenes Gesicht...121		66
Amnesie.....	63	Vertebrostenose 111, 115,		window of opportunity
Transtec.....	305	215		122
Trazodon.....	295, 298f.	Verwirrtheitszustände		Wirbelfrakturen.....
Tremor.....	223		130, 330	128
Trendelenburg-Zeichen		vestibuläre Insuffizienz		Wollsocken.....
.....	114		219	92
Triazolam.....	258, 330	VHF.....	179	WOSCOPS
TriCileste®.....	226	Viatim®.....	236	154
Triminulet®.....	234	Vikela®.....	230, 234	Wurstfinger.....
Trimipramin.....	295	Vildagliptin.....	166	122
Trinovum®.....	234	Virtuelle Endoskopie. .	310	Xelevia®.....
Trittico®.....	261, 295, 298f.	Vitamin B12...68, 74, 150,		166
Tropisentrone.....	125	184		Xipamid.....
Tuberkulose.....	47	Vitamin B6.....	150	142
Tumornekrosefaktor...123		Vitamin C, E.....	149	Yasmin®.....
Tumorschmerztherapie		Vitamin D.....	128, 132	228, 234
.....	305	Vitamin D-Mangel.....	128,	Yentreve®.....
Twinrix®.....	236	193		297
Type B Natriuretic		Vitamin-D-Spiegel.....	134	Yorktest.....
Peptide.....	190	Vitamin K.....	207	85
Typherix®.....	236	Vivelle®.....	234	Zahnimplantate.....
Typhim®.....	236	VIVELLE®.....	226	130
Übergewicht.....	153	Vivotif®.....	236	Zantac®.....
UGDP.....	161	Voltaren Emulgel.....	116	294
UKPDS-Hauptstudie. .161		Vorhofflimmern....	77, 126,	Zecken.....
				35
				Zeldox®.....
				273
				Zervixkarzinom.254, 307f.
				Ziprasidon.....
				273
				Zofran®.....
				66, 125
				Zoldipem.....
				261
				Zotepin.....
				273
				Zyban®.....
				300
				Zyprexa®.....
				270, 273
				19, 26, 35, 50, 55, 64,
				72, 89, 91, 93, 99, 104,
				107, 124, 126, 144, 148,
				170, 175, 182, 188, 198,
				202, 207, 210, 231, 236,
				241, 256ff., 268, 300
				β-Blocker. 63, 118, 141f.,
				145ff., 157, 184f., 188ff.,
				294
				β-Karotin.....
				149
				β-Mimetika. 49ff., 56, 235
				α-Blocker.....
				143, 184

Schlusswort

Als ich vor vier Jahren den Teil Allgemeinmedizin des klinischen praktischen Jahres absolvierte, hatte ich schon einen guten Einblick in den Krankenhaus-Alltag. Im Vergleich zu den vorhergegangenen 5 Monaten in den Bereichen Innere Medizin, Chirurgie und verschiedener Wahlfächer bot sich mir in der Allgemeinmedizin-Praxis ein anderes Bild an ärztlicher Tätigkeit, das für mir bis dahin noch im Verborgenen lag. Die enge Beziehung zum Patienten und die teilweise langjährige persönliche Betreuung standen im Kontrast zum vorher erlebten Krankenhausalltag.

Ein Punkt der mich faszinierte war, dass es auch als Niedergelassener möglich ist, sich einen Weg durch den Dschungel an roten Fäden, an „evidence“ und „eminence“ basierten Informationen zu bahnen und diese Grundlagen mit langjähriger Erfahrung am Patienten zu kombinieren.

Als Jungmediziner bekam ich einen Einblick in den Seiltanz, mit dem ein Allgemeinmediziner jeden Tag konfrontiert ist. Einerseits türmen sich die Massen an Richtlinien, Studien und Vorgaben und auf der anderen Seite stehen Patienten, die sich leider meistens nicht haargenau in ein Schema oder in eine Studienpopulation einordnen lassen. Es erfordert einen fachlichen Überblick eine gewisse Portion Hausverstand und eine solide soziale Kompetenz um dieses Problem bewältigen zu können.

Während des Monats in der Allgemeinmedizin-Praxis wurde mir klar, wie wertvoll es daher ist, einem Mentor auf die Finger schauen zu können, der einen Evidenz basierten Leitfaden aktiv auf die alltäglichen Probleme der Patienten anwendet. Somit konnte ich von einem erfahrenen Arzt das Herangehen an komplexe Probleme erlernen und andererseits bot mir der Leitfaden eine gute Basis um mich in der derzeitigen Studienlage zurechtzufinden.

Nach wie vor hat das Gelernte von diesem Monat einen wichtigen Stellenwert, auch wenn ich mittlerweile in einem anderen Bereich tätig bin. Ich denke für jeden Arzt ist eine gewisse allgemeinmedizinische Basis unumgänglich und unterstreicht die Eignung der Approbation direkt nach dem Studium in Österreich.

Robert Lugmayr