Rationale Pharmakotherapie

ARZT HANDBUCH

Wirtschaftliche und evidenzbasierte Arzneiverordnung für die Praxis

In Kooperation mit der AOK

Rationale Pharmakotherapie

ARZT HANDBUCH

Wirtschaftliche und evidenzbasierte Arzneiverordnung
für die Praxis

In Kooperation mit der AOK

Alle Rechte vorbehalten

Herausgeber:
AOK Baden-Württemberg

ISBN: 978-3-9809457-5-2

1. Auflage, Oktober 2009

Verlag: © 2009 Urban & Vogel GmbH,
Neumarkter Str. 43, 81673 München
Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

Realisierung: MED.KOMM., ein Verlag der Urban & Vogel GmbH
Verlagsleitung/Konzeption: Dr. Monika von Berg
Redaktionsleitung: Dr. med. Ulrich Scharmer
Supervision: Prof. Dr. Markus Siebolds, Köln

Layout: KünkelLopka GmbH, Heidelberg

Grafische Bearbeitung: Dr. med. Ulrich Scharmer

Druck: Rotaplan Offset Kammann Druck GmbH, Regensburg

Printed in Germany

Bildnachweise: Umschlagbild: Getty Images/Julie Toy;
Innenteil: Archiv Med.Komm.

Wichtiger Hinweis: Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.
Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die in den einzelnen Kapiteln dargestellten Inhalte geben die Meinung der jeweiligen Verfasser des Kapitels wieder und können von der Meinung anderer Autoren dieses Buches abweichen.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Eine Vervielfältigung des Werkes oder von Teilen des Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. 10. 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Zur besseren Lesbarkeit werden in diesem Buch generell männliche Formen verwendet. Damit sind jedoch gleichermaßen beide Geschlechter gemeint.

Inhalt

Vorwort
6 **„Eine Orientierungshilfe für Ärzte“**
Wilhelm Niebling, Joachim Szecsenyi

Editorial:
7 **„Die Vernunft bestimmt die Verordnungen“**
Rolf Hoberg, Christopher Hermann

TEIL 1: GRUNDLAGEN

11 **1.1 Wann ist Pharmakotherapie „rational“?**
Martin Beyer, Ferdinand M. Gerlach

15 **1.2 Beratung des Patienten in der Arzneimitteltherapie**
Andreas Loh, Wilhelm Niebling

18 **1.3 Die Bedeutung der evidenzbasierten Medizin**
Thomas Kühlein, Stefanie Joos

21 **1.4 Qualitätszirkel**
Petra Kaufmann-Kolle, Edith Andres, Tonia Kazmaier

24 **1.5 Die Rolle von Generika**
Wilhelm Niebling, Andreas Pfaff

28 **1.6 Patientensicherheit und Medikamentenmanagement**
Martin Beyer, Tonia Kazmaier, Petra Kaufmann-Kolle

TEIL 2: SPEZIELLE RATIONALE PHARMAKOTHERAPIE

33 **2.1 Hypertonie, KHK, pAVK, Herzinsuffizienz**
Joachim Feßler, Joseph Gross, Ingrid Schubert

47 **2.2 Schlaganfall: Primär- und Sekundärprävention**
Hans-Christoph Diener

51 **2.3 Erkrankungen von Lungen und Atemwegen**
Dieter Ukena, Wilhelm Niebling

60 **2.4 Diabetes, lipidmodifizierende Therapie und Adipositas**
Bernardo Mertes

66 **2.5 Schilddrüsenerkrankungen**
Uta Katharina Schmidt-Göhrich, Henna Sihvonen-Riemenschneider, Antje Bergmann

69 **2.6.1 Rheumatoide Arthritis**
Klaus Krüger

74 **2.6.2 Arthrose**
Thomas Rosemann

78 **2.6.3 Osteoporose**
Erika Baum

82 **2.7 Magen-Darm-Erkrankungen**
Roland Gugler

95 **2.8.1 Erkrankungen der Haut: Allergien, Mykosen**
Andrea Pfister-Wartha

100 **2.8.2 Chronische Wunden**
Hauke Schumann

103 **2.9 Erkrankungen der Harnwege**
Christina Niederstadt

112 **2.10 Demenzielle Erkrankungen**
Horst Christian Vollmar

116 **2.11 Schlafstörungen**
Dieter Riemann

120 **2.12.1 Schmerztherapie**
Peter Engeser

127 **2.12.2 Migräne/Kopfschmerzen**
Hans-Christoph Diener

130 **2.13 Depressive Störungen**
Tom Bschor

135 **2.14 Angststörungen**
Borwin Bandelow, Kirsten Engel, Dirk Wedekind

138 **2.15 Abhängigkeitserkrankungen, Medikamentenabhängigkeit**
Tom Bschor

143 **2.16 Der multimorbide Patient**
Jost Steinhäuser, Wilhelm Niebling

146 **2.17 Impfungen**
Burkhard Schneeweiß

150 **2.18 Optimale Versorgungsqualität**
Sabine Hawighorst-Knapstein

ANHANG

153 **Glossar**

157 **Register**

Im Spannungsfeld von Interessen und Einflüssen

Eine Orientierungshilfe für Ärzte

Prof. Dr. Wilhelm Niebling
Leiter des Lehrbereichs für Allgemeinmedizin, Universität Freiburg

Prof. Dr. Joachim Szecsenyi
Direktor der Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Universität Heidelberg

» Der vorliegende Band aus der Serie der Hausarzt Handbücher verfolgt das Ziel einer rationalen Pharmakotherapie im hausärztlichen Bereich.
Die zentralen Kriterien einer rationalen Pharmakotherapie gemäß der WHO-Definition sind:

- *Angemessenheit,*
- *Effektivität,*
- *Sicherheit und*
- *Wirtschaftlichkeit.*

So steht am Anfang aller Überlegungen stets die Frage, ob es in Absprache mit dem Patienten und nach Festlegen der Therapieziele auch nicht pharmakologische Behandlungsoptionen gibt. Ferner ist zu entscheiden, mit welchem Arzneimittel der gewünschte Erfolg am ehesten zu erreichen ist. Das bedeutet, vor allem bei der Behandlung chronisch kranker, häufig multimorbider Patienten vorzugsweise solche Medikamente einzusetzen, deren Wirksamkeit anhand relevanter klinischer Endpunkte belegt ist und die einen individuellen Nutzen für den Patienten erwarten lassen.

Gerade im hausärztlichen Bereich sind Aspekte der Sicherheit einer Arzneimitteltherapie häufig durch Beschränkung auf das Wesentliche und nicht durch ein Mehr an Medikamenten gewährleistet. Hier unter Abwägung von Empfehlungen aus evidenzbasierten Leitlinien und individuellen Patientenpräferenzen individuelle Prioritäten zu setzen, erfordert Erfahrung, pharmakotherapeutische Kompetenz und Verantwortungsgefühl gegenüber unseren Patienten.
Verantwortung, die wir jedoch auch gegenüber der Solidargemeinschaft haben, wenn es darum geht, den Vorteil bewährter Substanzen gegenüber Pseudoinnovationen mit nicht belegtem Zusatznutzen abzuwägen, Originalpräparate durch Generika zu substituieren und so Freiräume zu schaffen für echte, meist kostenträchtige Innovationen.

Seit vielen Jahren entfallen 60–70 % aller Verordnungen zulasten der GKV auf Hausärzte. Trotz eines stetigen Rückgangs der Verordnungen (überwiegend bedingt durch gesetzgeberische Eingriffe) steigen die Kosten für verschreibungspflichtige Arzneimittel kontinuierlich und übersteigen seit 2007 das Honorar aller Vertragsärzte. Hausärzte unterliegen bei der Verordnung von Arzneimitteln vielfältigen Einflüssen seitens der Patienten, der pharmazeutischen Industrie mit ihren Meinungsbildnern, der Medien, aber auch der Kostenträger.

In diesem Spannungsfeld Orientierung und Hilfestellung zu leisten, ist das Anliegen dieses Buches. Viele haben zu dessen Gelingen beigetragen. Allen Autorinnen und Autoren danken wir für Ihre engagierte Mitarbeit. Unser Dank gilt insbesondere der AOK Baden-Württemberg und dem Verlag. Ohne viel Geduld und unermüdlichen Einsatz, gepaart mit einer Portion Hartnäckigkeit, wäre dieses Projekt nicht zum Abschluss gekommen. Für Anregungungen, konstruktive Kritik, Kommentare und Wünsche möchten wir uns schon jetzt bei unseren Leserinnen und Lesern bedanken. «

Prof. Dr. Wilhelm Niebling

Prof. Dr. Joachim Szecsenyi

Was ist das Ziel rationaler Pharmakotherapie?

Die Vernunft bestimmt die Verordnungen

» *Die zunehmenden Volkskrankheiten wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, psychische Leiden und viele andere Erkrankungen bedingen oft eine langfristige Behandlung mit Medikamenten. Etwa 50 % der Patienten fühlen sich laut Weltgesundheitsorganisation WHO überfordert mit den Verordnungen, weil sie entweder zu viele Präparate – gerade auch bei Multimorbidität – erhalten, nicht leitliniengerecht betreut oder nicht genügend aufgeklärt sind.*

Was bedeutet in diesem Zusammenhang „rational"? Das lateinische Wort bezieht sich auf eine von Vernunft bestimmte Medikation im Gegensatz zur irrationalen, also nicht genügend faktenbasierten und damit ineffizienten Verordnung. Gemäß einer Beschreibung der WHO ist das Ziel der rationalen Pharmakotherapie, dass „Patienten entsprechend ihrem klinischen Bedarf angemessene Medikation erhalten, in Dosierungen, die ihren individuellen Erfordernissen entsprechen, für eine angemessene Zeitspanne und zu den niedrigsten Kosten für sie selber und die Gemeinschaft" (WHO Policy Perspectives in Medicines, 2002).

Für viele Beteiligte gibt es rationale Gründe, irrational mit Verordnungen umzugehen: entweder weil ihnen die Kenntnisse fehlen oder weil Informationen einseitig vermittelt werden. Es ist daher eine wichtige Aufgabe, multiprofessionell und interdisziplinär auf der Basis von Leitlinien den Zugang zu einer rationalen und damit bewiesen wirksamen Pharmakotherapie möglichst vielen betroffenen Menschen zu eröffnen. Dieser muss qualitativ hochwertig und finanzierbar ausgerichtet sein.

Insbesondere dank der Umsetzung von flächendeckenden, sektorenübergreifenden Versorgungsvereinbarungen wie den DMPs ist es gelungen, die Sicht der betroffenen Menschen zu integrieren, d.h. sie zu informieren nicht nur zur wirksamsten Medikation, sondern auch zur Verlässlichkeit von Vor- und Nachsorge, Selbstverantwortung, zu der Rolle von Lebensstil und persönlichen Risikofaktoren. Das Zusammenspiel dieser Aspekte verbessert nachweislich die Lebensqualität und die Lebenserwartung, was das erste Ziele der rationalen Pharmakotherapie ist.

Neben Leitlinienorientierung, Kosteneffizienz und Förderung der Eigenverantwortung bei der Einnahme von Medikamenten ist auch die Unabhängigkeit medizinischer Kenntnisse auf der Basis von anerkannten Studien und deren Vermittlung ein wesentlicher Auftrag dieses Buches. Es gibt einen Überblick über die aktuellen Entwicklungen, was in Qualitätszirkeln und Fortbildungen einen Baustein für weitere Diskussionen liefert. Daran beteiligt sind neben Ärzten auch alle anderen medizinisch und pharmakologisch tätigen Berufsgruppen.

Gemeinsam konsentiert und koordiniert auf der Grundlage moderner Informationsdatenbanken lässt sich rationale Pharmakotherapie so umsetzen, dass sie vor allem Fachinformationen systematisch bündelt und damit die hohe Versorgungsqualität erkrankter Menschen in den Mittelpunkt stellt. «

Dr. Rolf Hoberg
Vorsitzender des Vorstands der AOK Baden-Württemberg

Dr. Christopher Hermann
Stellvertretender Vorsitzender des Vorstands der AOK Baden-Württemberg

Dr. Rolf Hoberg

Dr. Christopher Hermann

Das Autorenteam

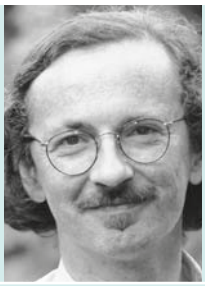
Das Arzt Handbuch „Rationale Pharmakotherapie“ ist das siebte Werk aus der „Hausarzt Handbuch-Reihe“ – in leicht abgewandelter Form, da die Inhalte nicht nur für Hausärzte relevant sind. Für dieses schwierige Thema konnten wir kompetente, erfahrene Autorinnen und Autoren gewinnen. Die Qualität der Beiträge spricht für sich. Wir hoffen, Ihnen damit einen wertvollen Ratgeber für die Lösung der alltäglich wiederkehrenden Probleme in der Praxis zu liefern.

München, im Oktober 2009

Prof. Dr. Borwin Bandelow,
Geschäftsführender Oberarzt,
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie,
Universität Göttingen

Prof. Dr. Erika Baum,
Leiterin der Abteilung
für Allgemeinmedizin,
Präventive und
Rehabilitative Medizin
der Universität Marburg

Dipl.-Soz. Martin Beyer,
Arbeitsbereichsleiter im
Institut für
Allgemeinmedizin
der Universität
Frankfurt/Main



Dr. Peter Engeser,
Abteilung
Allgemeinmedizin und
Versorgungsforschung
der Universität Heidelberg

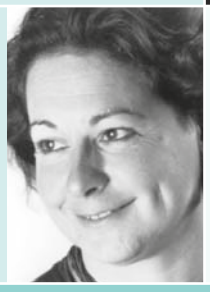
Dr. Joachim Feßler,
Allgemeinarzt in
Flörsheim am Main,
Sprecher der
hausärztlichen Leitlinien-
gruppe der KV Hessen

Dr. Thomas Kühlein,
Hausarzt und Mitarbeiter
an der Abteilung Allgemein-
medizin und Versorgungs-
forschung der
Universität Heidelberg

Dipl.-Psych. Dr. Andreas Loh,
Leiter des Bereichs
Versorgungsforschung,
Lehrbereich Allgemein-
medizin, Universitäts-
klinikum Freiburg

Dr. Bernardo Mertes,
Facharzt für Innere Medizin
und Diabetologie DDG,
Diabetes Centrum am
Cardioangiologischen
Centrum Bethanien (CCB),
Frankfurt/Main

Dr. Andrea
Pfister-Wartha,
Oberärztin und Leiterin
des mykologischen
Labors an der
Universitätshautklinik
Freiburg



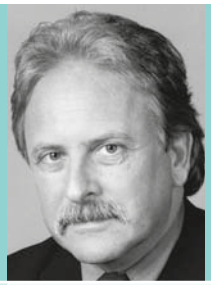
Prof. Dr. Dieter Riemann,
Leiter der Sektion für
Klinische Psychologie & Psychophysiologie/
Schlafmedizin an der Abteilung
für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universitätsklinik Freiburg

Dr. Hauke Schumann,
Oberärztlicher Leiter der
Wundambulanz und
Phlebologie der
Universitätshautklinik
Freiburg

Dr. Jost Steinhäuser,
Abteilung Allgemeinmedizin
und Versorgungsforschung
der Universität Heidelberg

Priv.-Doz. Dr. Tom Bschor, Chefarzt am Jüdischen Krankenhaus Berlin, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Essen



Prof. Dr. Roland Gugler, Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Dr. Petra Kaufmann-Kolle, Leiterin des Bereichs Pharmakotherapie/ datenbasierte strukturierte Qualitätszirkel am AQUA-Institut in Göttingen

Prof. Dr. Klaus Krüger, Leiter des Praxiszentrums St. Bonifatius München, Sprecher der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Prof. Dr. Wilhelm Niebling, Leiter des Lehrbereichs für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Christina Niederstadt, Schwerpunktgutachterin für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) beim MDK Niedersachsen, Geschäftsbereich Consulting, Hannover

Prof. Dr. Dr. Thomas Rosemann, Direktor des Instituts für Hausarztmedizin am Universitätsspital Zürich

Dr. Uta Katharina Schmidt-Göhrich, Lehrbereich Allgemeinmedizin der Medizinischen Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Prof. Dr. Burkhard Schneeweiß, ehemaliger Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Krankenhauses Berlin-Friedrichshain

Prof. Dr. Dieter Ukena, Chefarzt der Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Leiter des Interdisziplinären Lungenzentrums, Klinikum Bremen-Ost

Dr. Horst Christian Vollmar, Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Private Universität Witten/Herdecke; Fraunhofer Institut für System- und Innovationsforschung, Karlsruhe

Verlag und Herausgeber danken allen, die am Zustandekommen dieses Buchs mitgewirkt haben:

Edith Andres, Göttingen
Prof. Dr. Borwin Bandelow, Göttingen
Prof. Dr. Erika Baum, Marburg
Priv.-Doz. Dr. Antje Bergmann, Dresden
Martin Beyer, Frankfurt/Main
Priv.-Doz. Dr. Tom Bschor, Berlin
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Dr. Kirsten Engel, Göttingen
Dr. Peter Engeser, Heidelberg
Dr. Joachim Feßler, Flörsheim/Main
Prof. Ferdinand M. Gerlach, Frankfurt/Main
Dr. Joseph Gross, Rüsselsheim
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Dr. habil. Sabine Hawighorst-Knapstein, Stuttgart, AOK Baden-Württemberg
Dr. Stefanie Joos, Heidelberg
Dr. Petra Kaufmann-Kolle, Göttingen
Dr. Tonia Kazmaier, Göttingen
Prof. Dr. Klaus Krüger, München
Dr. Thomas Kühlein, Heidelberg
Dr. Andreas Loh, Freiburg
Dr. Bernardo Mertes, Frankfurt/Main
Prof. Dr. Wilhelm Niebling, Freiburg
Dr. Christina Niederstadt, Hannover
Andreas Pfaff, Stuttgart, AOK Baden-Württemberg
Dr. Andrea Pfister-Wartha, Freiburg
Prof. Dr. Dieter Riemann, Freiburg
Prof. Dr. Dr. Thomas Rosemann, Zürich
Dr. Uta Katharina Schmidt-Göhrich, Dresden
Prof. Dr. Burkhard Schneeweiß, Berlin
Dr. Ingrid Schubert, Köln
Dr. Hauke Schumann, Freiburg
Prof. Dr. Markus Siebolds, Köln
Henna Sihvonen-Riemenschneider, Dresden
Dr. Jost Steinhäuser, Heidelberg
Prof. Dr. Dieter Ukena, Bremen
Dr. Horst Christian Vollmar, Karlsruhe
Dr. Dirk Wedekind, Göttingen

Martin Beyer, Ferdinand M. Gerlach

Wann ist Pharmakotherapie „rational“?

Rationale Pharmakotherapie befindet sich im Spannungsfeld von pharmakotherapeutischen Kenntnissen, am einzelnen Patienten orientierten Überlegungen, aber auch wirtschaftlichen Erwägungen. Pharmakologisches Fachwissen und die Beachtung der rechtlichen Vorschriften sind notwendig. Hausärzte können und müssen aber auch ihr Verständnis für übergreifende Zusammenhänge (z. B. von der Pharmakotherapie im Alter) sowie ihre spezifischen Kompetenzen einbringen, um ein rationales Therapiekonzept gemeinsam mit ihren Patienten umzusetzen. Gefordert sind hier hausärztliche Kompetenz und Augenmaß.

WHO-Definition

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat als Ziel einer rationalen Pharmakotherapie definiert [1], dass

„Patienten die für sie geeigneten Medikamente in einer individuell zweckmäßigen Dosis über einen angemessenen Zeitraum erhalten, zu möglichst geringen Kosten für sie und die Gemeinschaft“.

Damit ist zugleich ausgesagt, dass die Wirtschaftlichkeit (oder enger noch: die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung [GKV]) nur *ein* Zielkriterium sind, neben Therapiezweck und Patientenbedürfnissen.

Dass gleichzeitig die Pharmakotherapie in der ambulanten Versorgung einen immer größeren Stellenwert einnimmt, wird schon dadurch deutlich, dass die Ausgaben der GKV für (ambulant verordnete) Arzneimittel zu den am schnellsten wachsenden Kostenblöcken gehören und seit etwa zwei Jahren sogar höher liegen als die Ausgaben für das vertragsärztliche Honorar (2007: 27,8 Mrd. gegenüber 23,1 Mrd. Euro) [2]. Allgemeinmediziner und praktische Ärzte verordnen hiervon alleine 42,4 %, zusammen mit hausärztlich tätigen Internisten und Kinderärzten sogar weit über 60 % [2].

Aus der obigen WHO-Definition ergeben sich vor allem die folgenden vier Ziele:

- Effektivität,
- Angemessenheit,
- Sicherheit und
- Wirtschaftlichkeit.

Effektivität

Treibendes Motiv einer Verordnung ist selbstverständlich in den meisten Fällen die Erwartung einer therapeutischen Wirkung und eines gesundheitlichen Nutzens für den Patienten. Fortschritte in der Klinischen Pharmakologie machen immer mehr (gerade auch chronische) Erkrankungen immer besser behandelbar, steigern aber in der Regel auch den Kostenaufwand für Pharmakotherapie. Gleichwohl kann diese Wirkung nur eintreten, wenn auch möglichst alle geeigneten Patienten die effektive Therapie erhalten [3]. Aus zahlreichen Studien zur leitliniengerechten Therapie ist bekannt, dass der Anteil der Patienten, die z. B. bei Herzinsuffizienz, erhöhtem kardiovaskulären Risiko oder Diabetes mellitus die effektiv(st)e Therapie erhalten, häufig noch deutlich verbesserungsbedürftig ist. In den letzten Jahren ist dieser Anteil, nicht nur im Zusammenhang mit den Disease-Management-Programmen (DMPs), jedoch weiter gestiegen. Es bleibt vor allem wegen des engen Patientenkontakts eine wichtige hausärztliche Aufgabe, wirksame bzw. effektive Therapien wie die Statin- oder ASS-Gabe „in der Fläche“ möglichst optimal umzusetzen.

Die Auswahl der effektiv(st)en Therapie wird allerdings zunehmend anspruchsvoller: Die Pharmakotherapie unterliegt ständigen echten, oft aber nur scheinbaren Innovationen (über 20 % aller verordneten Arzneimittel wurden erst in den letzten zehn Jahren zugelassen [2]). Neue Arzneimittel werden z.T. mit der Marktmacht großer Pharmaunternehmen regelrecht „auf den Markt gedrückt“. Gleichzeitig sind im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin die Anforderungen an einen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis höher geworden. Hausärzte, die auf dem aktuellen Stand (hochwertiger) Arzneimittelinformation sein wollen, müssen daher mit den

Wirtschaftlichkeit
ist nicht das einzige Zielkriterium.

Effektive Therapien
optimal „in der Fläche“ umsetzen

Die Arzneimittelkosten
sind seit 2007 höher als das ärztliche Honorar.

Tab. 1.1.1 Angemessenheit einer Verordnung im Alter (nach Vass et al. [5])

- Ist die Indikation exakt?
- Ist das Medikament notwendig und wirksam?
- Gibt es nicht medikamentöse Alternativen?
- Wurden Körpergewicht und Nierenfunktion berücksichtigt?
- Behandelt das Medikament UAWs eines anderen?
- Sind Interaktionsrisiken bekannt?
- Kann dafür ein anderes Medikament abgesetzt werden?
- Nimmt der Patient OTC-Arzneimittel?
- „Start low, go slow"

grundlegenden Konzepten der evidenzbasierten Medizin und der Studienbewertung („Critical Appraisal) vertraut sein (vgl. Kapitel 1.4).

Angemessenheit

Multimedikation: Ab 5 Medikamenten ist sie ein Problem.

Je vielfältiger die möglichen Therapieoptionen sind, desto mehr kommt es darauf an, die für einen individuellen Patienten angemessene Pharmakotherapie auszuwählen. Wichtige Gesichtspunkte sind hier die Formulierung eines klaren Therapieziels, eine realistische Nutzen-Risiko-Bewertung, weitergehend aber auch die Berücksichtigung z.B. des Alters bei Kindern und älteren Patienten. Die Pharmakotherapie im höheren Lebensalter stellt gerade in der Hausarztpraxis eine zunehmend größere Herausforderung dar. Mehr als ein Viertel der Bevölkerung ist – mit steigender Tendenz – bereits heute über 60 Jahre alt, erhält aber 64,1 % aller Arzneiverordnungen [2]. Mehr als 25 % aller über 70-jährigen Patienten in der Hausarztpraxis erhalten ständig fünf oder mehr Medikamente [4]. Darunter ist auch der Hauptanteil von Arzneimitteln, die wegen ihres Neben- und Wechselwirkungsprofils problematisch sein können, wie z.B. nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) [2]. Allgemeine Grundsätze zur Beurteilung der Angemessenheit einer Verordnung im Alter geben Vass et al. an (Tab. 1.1.1 [5]).

Sicherheit: Weiß der Arzt, was die Patienten wirklich einnehmen?

› **Cave:** Bei gleichzeitiger Einnahme von etwa fünf (und mehr) Medikamenten handelt es sich streng genommen um „experimentelle Pharmakotherapie". Auch erfahrene Pharmakologen sind dann nicht mehr in der Lage zu prognostizieren, was im Körper eines einzelnen Patienten genau passiert. Selbst wenn Polypragmasie vermieden wird, fordern die vorherrschenden, auf ***eine*** Erkrankung bezogenen Leitlinien [6] oftmals die Verordnung zu vieler, untereinander teilweise nicht kompatibler Arzneimittel [7]. Zu den hausärztlichen Aufgaben gehört gerade hier eine ***Priorisierung*** der Therapieziele und -optionen, zu der allerdings bis heute noch wirklich praktikable und nachvollziehbare Methoden fehlen.

Als wirklich angemessen kann eine Verordnung aber wohl nur gelten, wenn sie mit dem Patienten besprochen wurde und dieser – zumindest partiell – auch selbst von ihrem Nutzen überzeugt ist. Beteiligung und Information des Patienten, soweit möglich, fördern nachweislich die Therapietreue und ist auch ein zusätzliches Sicherheitselement (vgl. Kapitel 1.2).

Sicherheit

Überlegungen zur Sicherheit der Therapie sind bei höherem Alter und Vulnerabilität des Patienten sowie bei Multimedikation umso wichtiger. Man schätzt, dass für 5–10 % der notfallmäßigen Klinikeinweisungen (zu einem erheblichen Teil vermeidbare) unerwünschte Arzneimittelwirkungen ursächlich sind. Mit der Zahl gleichzeitig eingenommener Medikamente werden die Risiken von Neben- und Wechselwirkungen rasch unüberschaubar. Interaktionsrisiken, die bei einer einfachen Kombination (durch sorgfältige Überwachung) noch beherrschbar erscheinen (z.B. bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern und NSAR), oder die Gabe von im Alter problematischen Wirkstoffen (die „Beers-Liste" [8, 9], vgl. Kapitel 1.6 und 2.16), können vor allem bei Multimedikation schwer einschätzbare Risikofaktoren darstellen.

Ein ganz wesentlicher Sicherheitsaspekt ist aber bereits, dass der Arzt einen aktuellen Überblick darüber hat, was der Patient tatsächlich einnimmt; der Patient sollte einen klaren Medikamentenplan bekommen. Dies ist nicht selbstverständlich: In einer aktuellen Studie unseres Instituts bei älteren Patienten mit Multimedikation fanden wir, dass es bei über 90 % der Probanden kleinere oder größere Diskrepanzen zwischen dem gab, was der Hausarzt dokumentiert hatte, und dem, was der Patient angab, tatsächlich einzunehmen.

Wirtschaftlichkeit

Verordnungen im Bereich der GKV unterliegen dem Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V und den ergänzenden Arzneimittel-Richtlinien mit ihren Anlagen („Listen"). Trotz seit 1993 regelmäßig wiederkehrender gesundheitspolitischer Regulierungsversuche werden die Kosten für die Pharmakotherapie aufgrund von Angebots- (z.B. „Innovationskomponente") und Nachfragefaktoren (z.B. demografische Altersentwicklung) auch künftig weiter steigen. Gleichzeitig bestehen – trotz z.B. einer international relativ hohen Quote der Generikaverordnung

– immer noch Wirtschaftlichkeitsreserven. Soweit diese von hausärztlicher Seite (und nicht z.B. durch preispolitische Regelungen) auszuschöpfen sind, wollen nicht zuletzt die Elemente des baden-württembergischen Hausarztvertrags dies unterstützen. Dieses Ziel kann sich mit inhaltlich-therapeutischen Erwägungen, wie einer Vermeidung von Polypragmasie oder der auf die Bedürfnisse des Patienten priorisierten Multimedikation, durchaus treffen, sodass eine „Rationierung" hausärztlicher Arzneimitteltherapien bei rationaler Verordnung vermeidbar sein sollte.

Notwendige Kompetenzen des Hausarztes

Zur Umsetzung einer rationalen Pharmakotherapie muss der Hausarzt teilweise schwierige Entscheidungen treffen. Dafür benötigt er sehr unterschiedliche Kompetenzen und Informationen – das vorliegende Arzt Handbuch will ihn dabei unterstützen. Gefragt sind nicht nur Kenntnisse und Fertigkeiten aus dem Studium oder der klinischen Weiterbildung; es kommt dabei vor allem auf die Fähigkeit an, das Wissen auch in der täglichen Praxis und im Gespräch mit dem Patienten umzusetzen.

Hier sind typisch hausärztliche Kompetenzen und Augenmaß gefordert:

- **pharmakologisches Fachwissen, Kenntnisse über die pharmakotherapeutischen Zusammenhänge und die Strategie zur Suche nach aktueller Arzneimittelinformation;**
- **Nutzen-Risiko-Abwägung, Therapiepriorisierung;**
- **Beratungskompetenz gegenüber dem individuellen Patienten;**
- **Praxis- und Verordnungsmanagement.**

Gründliches Wissen in Pharmakologie umfasst auch detaillierte Kenntnis von Indikationen (Vorsicht vor Off-Label-Use), Kontraindikationen und Risiken der verwendeten Arzneimittel (Beachtung der Fachinformationen!). Oft ist es daher günstiger, eine geringere Anzahl von gut untersuchten und dem Arzt vertrauten Wirkstoffen (Leitsubstanzen) anzuwenden als vorschnell vermeintliche Innovationen an den eigenen Patienten auszuprobieren.

Die Kapitel in Teil II dieses Buchs helfen, das Wissen über die Behandlung der hausärztlich wichtigen Krankheitsbilder auf den aktuellen Stand zu bringen. Gerade die Bewertung der wichtigen Therapieoptionen bei chronischen Erkrankungen wie z.B. der koronaren Herzkrankheit, der Herzinsuffizienz oder der Osteoporose mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin hat es mit sich gebracht, dass sich die Akzente gegenüber dem, was viele noch in ihrer Ausbildung gelernt haben, verschoben haben: Die (längerfristigen und harten) Gesundheitsergebnisse beim Patienten (z.B. Mortalität) treten gegenüber einer nur symptomatischen Therapie in den Vordergrund.

Wirtschaftlich verordnen heißt nicht „rationieren".

Bei der Suche nach aktuellen Arzneimittelinformationen kommt es darauf an, in kurzer Zeit möglichst hochwertige, evidenzbasierte Informationen zu erhalten. Der Arzneimittelmarkt ist umkämpft und überschüttet den Hausarzt mit häufig unerbetenen, oft interessengeleiteten Informationen durch Pharmareferenten, Streuzeitschriften, nicht unabhängige Fortbildungsveranstaltungen usw. Sich hiervon möglichst frei zu halten, spart kostbare Zeit, die für den Erwerb hochwertiger Informationen, z.B. aus Leitlinien, industrieunabhängigen Quellen (wie z.B. „arznei-telegramm", „infomed-screen", „pharmakritik"), teilweise auch der Recherche im Internet oder in der internationalen Literatur zur Verfügung steht. Weitere Informationsquellen sind z.B. das AVP-Bulletin oder die Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [10]. Im Literaturverzeichnis sind wichtige Quellen und Links genannt. Die gemeinsame, praxisorientierte Erarbeitung von fundierten und zugleich praxisgerechten Therapiekonzepten in Qualitätszirkeln kann überdies auch noch Spaß machen.

Effektive Therapien: auf den Nutzen für den Patienten achten

Auf der Grundlage evidenzbasierter Arzneimittelinformationen und Therapiebewertungen ist gerade in der hausärztlichen Praxis eine **Nutzen-Risiko-Bewertung** der einzelnen pharmakotherapeutischen Optionen wichtig. Evidenzbasierte Medizin ist keine „Kochbuchmedizin", sie schließt nämlich immer auch die klinische Beurteilung des Einzelfalls und die Beachtung individueller Patientenpräferenzen ein [11]. Gerade für ältere Patienten müssen zahlreiche einschränkende Bedingungen bzw. Risiken in Betracht gezogen und für typische geriatrische Syndrome besondere Vorgehensweisen gewählt werden [12].

Vertrauenswürdige Informationen über Arzneimittel beschaffen

Allerdings sind die meisten Leitlinien (wie auch die meisten Studien) wenig auf häufige Komorbiditäten oder gar die individuelle Lebensperspektive ausgerichtet. Eine amerikanische Leitlinie gehört bislang noch zu den wenigen Modellen, in denen z.B. bei der Behandlung des Diabetes je nach Lebenserwartung und Begleiterkrankungen der Patienten unterschiedliche Empfehlungen gegeben werden [13].

Hausärztliche Medizin ist ganz wesentlich Sprechwerk und nicht bloßes Handwerk, und so kommt der **Beratungskompetenz** große Bedeutung zu. Pati-

enten wollen zunehmend gründlicher über die möglichen Therapieoptionen und deren Nutzen bzw. Risiken informiert werden und in unterschiedlichem Maße auch an der Entscheidung beteiligt werden (vgl. Kapitel 1.2).

Oft sind aber die Erwartungen zwischen Arzt und Patient nicht geklärt. Das Göttinger AQUA-Institut hat festgestellt, dass Ärzte häufig glauben, dass ein Patient von ihnen ein Rezept erwarte, obwohl die Patienten selbst eher eine Beratung über die Erkrankung und (nicht medikamentöse) Therapievorschläge erwarteten [14]. Beratungsbedarf besteht oft auch, wenn Patienten bei Fremdverordnungen (z. B. nach einem Krankenhausaufenthalt) um Rat fragen oder sich spezifische Probleme (z. B. in der Schwangerschaft) stellen.

Ungeklärte Erwartungen: Wenn der Arzt denkt, dass der Patient denkt, ...

In jüngster Zeit wächst der Beratungsbedarf auch als Folge externer Neuregelungen deutlich an: Wer Patienten auf ein günstigeres Generikum umstellen will, braucht oft gute Argumente; wenn der Patient aufgrund von Aut-idem-Regelungen oder Rabattverträgen in der Apotheke wechselnde Präparate erhält, muss der Arzt das mit ihm besprechen, um die Gefahr von Fehleinnahmen zu reduzieren.

In der Patientenberatung sollte auch geklärt werden, welche Therapieerwartungen und Zielvorstellung der einzelne Patient hat; auf dieser Grundlage lassen sich Therapien priorisieren und Polypragmasie vermeiden.

Rationale Pharmakotherapie umfasst aber nicht nur die zweckmäßige Behandlung im Einzelfall, sondern auch eine Umsetzung von Prinzipien effektiven und wirtschaftlichen Verordnens im Rahmen der Gesamtpraxis. Dies erfordert Kompetenzen des **Praxis- und Verordnungsmanagements**. Neben der Einhaltung der immer komplizierteren Regelungen GKV-konformer Verordnung ist die Übersicht über das eigene Verordnungsverhalten notwendig, das von den Statistikfunktionen der Praxissoftware ganz unterschiedlich und häufig noch unzureichend unterstützt wird. Die Arbeit in Qualitätszirkeln zur hausärztlichen Pharmakotherapie mit ihren gezielten Feedbackberichten ist hier sehr hilfreich (vgl. Kapitel 1.4). Die Konsequenzen gehen meist in unterschiedliche Richtungen: unwirtschaftliche oder unzweckmäßige Verordnungen zu identifizieren, gleichzeitig aber auch Bereiche von Unterversorgung mit eigentlich notwendigen Medikamenten bei den eigenen Patienten zu entdecken.

Die Patienten sollen von der Behandlung überzeugt sein.

Fazit

Die Hausarztpraxis ist eine ganz wesentliche Schnittstelle für eine effektive und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung unserer Bevölkerung. Vielfältige hausärztliche Kompetenzen sind gefordert, um rationale Pharmakotherapie in der eigenen Praxis umzusetzen und einzelnen Patienten die ihnen individuell angemessene Therapie zukommen zu lassen. Der Zielkonflikt liegt oft nicht zwischen Qualität und Kosten, sondern gerade bei älteren, multimorbiden Patienten darin, auch vor dem Hintergrund krankheitsspezifischer Leitlinienempfehlungen die Therapien zu priorisieren. Dies bedeutet insbesondere, Patienten vor Übertherapie zu bewahren, d. h. vor solchen Therapien, die keinen fassbaren Nutzen haben.

Literatur

1 WHO Resolution WHA 39.27 (aus 1986) – eigene Übersetzung
2 Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2008. Heidelberg, Springer 2008
3 Woolf SH, Johnson RE. The break-even point: When medical advances are less important than improving the fidelity with which they are delivered. Annals of Family Medicine 3 (2005), 545–552
4 Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. Fam Pract 24 (2007), 14–19
5 Vass M, Hendriksen C. Medication for older people – Aspects of rational therapy from the general practitioner's point of view. Z Gerontol Geriat 38 (2005), 190–195
6 Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. N Engl J Med 351 (2004), 2870–2874
7 Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. JAMA 294 (2005), 716–724
8 Unangemessene Medikamente bei älteren Patienten: Die Beers-Liste. Der Arzneimittelbrief 39 (2005), 44–45
9 Gerlach FM, Glaeske G, Haubitz M et al. Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. Sondergutachten 2009. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Uebersicht/GA2009-LF.pdf (Langassung) oder http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Uebersicht/Kurzfassung09.pdf (Kurzfassung; letzter Zugriff: 2. 9. 2009)
10 http://www.akdae.de/
11 Sackett DL, Rosenberg WC, Gray JM et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 312 (1996), 71–72
12 Leitliniengruppe Hessen (2005). Hausärztliche Leitlinie: Pharmakotherapie im Alter. Im Internet verfügbar unter http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenalter
13 Durso SC. Clinical guidelines designed for older adults with diabetes mellitus and complex health status. JAMA 295 (2006), 1935–1940
14 Klingenberg A, Szecsenyi J. „Nicht jeder Arztbesuch erfordert ein Rezept". Patientenzufriedenheit mit der Hausärztlichen Arzneimitteltherapie. AQUA-Materialien, Band V: AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen, Göttingen1998

Andreas Loh, Wilhelm Niebling

Beratung des Patienten in der Arzneimitteltherapie

In der ärztlichen Konsultation werden die Voraussetzungen für eine gelingende Arzneimitteltherapie gelegt. Eine gute Arzt-Patienten-Kommunikation ist nicht nur aus Gründen der Patientenzufriedenheit wichtig, sondern sie trägt allgemein zum Behandlungserfolg bei [5]. Die Effizienz der hausärztlichen Kommunikation kann durch Beachten grundlegender Funktionen und Handlungsabläufe optimiert werden.

Zur anschaulichen Strukturierung der Konsultation können drei Funktionen unterschieden werden:

- der Aufbau einer therapeutischen Beziehung zwischen Arzt und Patient,
- die Aufnahme und Vermittlung von Informationen sowie
- die Vereinbarung eines Behandlungsplans.

Diesen Funktionen werden unterschiedliche Aufgaben zugeordnet, die in der Arzt-Patienten-Kommunikation umgesetzt werden (Tab. 1.2.1) [8].
Mit der Art und Weise, wie Vereinbarungen zu einem Behandlungsplan getroffen werden, wird auf die Umsetzung einer Arzneimitteltherapie Einfluss genommen. Medizinische Entscheidungen werden in aller Regel während der ärztlichen Konsultation vor dem Hintergrund der Arzt-Patient-Beziehung und der jeweiligen Rollenerwartungen getroffen. Es entsteht ein Kooperationsbündnis zwischen Therapeut und Patient.
Die Rollen, die dem Therapeuten und dem Patienten durch die jeweilige Funktion während der medizinischen Versorgung zukommen, beeinflussen die Beziehungsgestaltung und die Kommunikation zwischen Arzt und Patient. Mit der Arztrolle sind Verhaltensnormen verknüpft. Der Arzt sollte sich auf seinen ärztlichen Auftrag konzentrieren und diesen in seinem Fachgebiet ausüben, in dem seine fachliche Kompetenz zum Tragen kommt (**funktionale Spezifität**), er sollte sich nicht von Sympathie oder Antipathie dem Patienten gegenüber leiten lassen (**affektive Neutralität**) und er sollte die Patienten unabhängig von persönlichen Merkmalen gleichermaßen behandeln (**Universalismus**) [6].

Gelungene Kommunikation trägt zum Behandlungserfolg bei.

Partizipative Entscheidungsfindung

Vor dem Hintergrund dieser Funktionen und Rollenerwartungen findet das Arzt-Patient-Gespräch statt, in dem Therapieentscheidungen herbeigeführt werden. Dabei wird zunehmend der Ansatz der „partizipativen Entscheidungsfindung“ (PEF, engl.: Shared Decision Making) verfolgt. Partizipative Entschei-

Tab. 1.2.1 Funktionen und Aufgaben der ärztlichen Konsultation

Funktionen		
Aufbau einer therapeutischen Beziehung	Aufnahme und Vermittlung von Informationen	Vereinbarung eines Handlungsplans
Aufgaben		
Freundliches Begrüßen und Ansprechen des Patienten mit Namen Aktives Zuhören (verbales und nonverbales Ermuntern des Patienten) Erfassen und Reagieren auf emotionale Anliegen	Patienten nicht unterbrechen Explorieren des Erklärungsmodells des Patienten (Wie erklärt sich der Patient selbst die Entstehung des medizinischen Problems?) Gegebenenfalls andere Erklärungsmodelle in Erwägung ziehen Entwickeln eines gemeinsamen Verständnisses für das medizinische Problem	Information bereitstellen und Explorieren des Verständnisses des Patienten bezüglich der Erkrankung und Behandlung Angemessener Umgang mit den emotionalen Belastungen des Patienten und ggf. Entlastung bereitstellen Vereinbaren eines (Be-)Handlungsplans Verbindung herstellen zum Lebensalltag des Patienten Vereinbarungen zur Änderung des Gesundheitsverhaltens treffen

Tab. 1.2.2 Modelle der medizinischen Entscheidungsfindung

		Paternalistisches Modell	Partizipative Entscheidungsfindung	Informationsmodell
Informationsaustausch	Richtung des Informationsflusses	Vom Arzt zum Patienten	Vom Arzt zum Patienten und vom Patienten zum Arzt	Vom Arzt zum Patienten
	Art der Information	Medizinisch	Medizinisch und persönlich	Medizinisch
	Ausmaß der Information	Entsprechend den gesetzlichen Anforderungen	Alles für die Entscheidung Relevante	Alles für die Entscheidung Relevante
Wer wägt die unterschiedlichen Behandlungen gegeneinander ab?		Arzt allein	Arzt und Patient	Patient allein
Wer entscheidet, welche Behandlung durchgeführt wird?		Arzt	Arzt und Patient	Patient

Patienten wollen an Entscheidungen mehr beteiligt werden.

dungsfindung bezieht sich auf das Treffen von Behandlungsentscheidungen im ärztlichen Gespräch. Das Konzept wurde in den 1990er-Jahren entwickelt [1, 2] und in den letzten Jahren auch im deutschen Sprachraum untersucht [10, 11]. Mit diesem Ansatz wurde eine konkrete und praktikabel umsetzbare Vorgehensweise für das Gespräch während der ärztlichen Konsultation vorgestellt, um Patienten anhand von aufeinanderfolgenden Handlungsschritten bei medizinischen Entscheidungen zu beteiligen.

Dieser Ansatz erweist sich deshalb als sinnvoll, weil das Bedürfnis von Patienten an Informationen über Erkrankungen und deren Behandlungen ebenso zunimmt wie das Interesse, bei Behandlungsentscheidungen beteiligt zu sein, und weil es auch aus ethischen und medizinrechtlichen Gründen sinnvoll ist, Patienten in den Entscheidungsprozess einzubeziehen. Speziell in der hausärztlichen Versorgung liegen mittlerweile Leitlinien für die Gesprächsführung vor, in denen die Umsetzung der partizipativen Entscheidungsfindung explizit gefordert wird (Leitliniengruppe Hessen 2006). Vor allem sind es aber die wissenschaftlichen Belege hinsichtlich einer verbesserten Adhärenz und Akzeptanz der Behandlung, einer höheren Patientenzufriedenheit und teilweise eines größeren Behandlungserfolges, die für die partizipative Entscheidungsfindung sprechen [13].

Entscheidungsfindung

Bezogen auf die Informationsvermittlung und auf die Frage, wer eine Behandlungsentscheidung maßgeblich herbeiführt, werden mehrere Modelle der Entscheidungsfindung unterschieden (Tab. 1.2.2).

Im **paternalistischen Modell** der Entscheidungsfindung fließt vorwiegend medizinische Information vom Arzt zum Patienten. Der Arzt wählt eine Behandlung auf der Grundlage seiner Expertise aus, entscheidet und gibt dem Patienten die erforderlichen Informationen zur Umsetzung der Behandlung. Im **Informations- oder Autonomiemodell** fließt Information bezüglich aller medizinischer Details, die aus Sicht des Patienten für die Entscheidung bedeutend sind, ebenfalls vorwiegend vom

Tab. 1.2.3 Prinzipien der partizipativen Entscheidungsfindung (nach [2])

- Informationen fließen sowohl vom Therapeuten zum Patienten als auch umgekehrt.
- Sowohl medizinische als auch persönliche Informationen werden vom Patienten an den Therapeuten weitergegeben.
- Nicht nur die Aufklärungspflicht wird befolgt, sondern alles für die Entscheidung Relevante wird besprochen.
- Beide Gesprächspartner sind sich bewusst, dass und welche Wahlmöglichkeiten bezüglich der medizinischen Entscheidung bestehen.
- Beide Partner bringen ihre Entscheidungskriterien aktiv und gleichberechtigt in den Abwägungs- und Entscheidungsprozess ein.
- Die Auswahl der Behandlung erfolgt gemeinsam und die Entscheidung wird gemeinsam verantwortet.

Tab. 1.2.4 Handlungsschritte der partizipativen Entscheidungsfindung (nach [12])

- Mitteilen, dass eine Entscheidung ansteht
- Gleichberechtigung der Partner formulieren
- Über Wahlmöglichkeiten informieren
- Information über Vor- und Nachteile der Optionen geben
- Verständnis, Gedanken und Erwartungen erfragen
- Präferenzen ermitteln
- Aushandeln
- Gemeinsame Entscheidung herbeiführen
- Vereinbarung zur Umsetzung der Entscheidung treffen

Arzt zum Patienten, und der Patient wählt die seiner Meinung nach angemessene Behandlung aus. In der **partizipativen Entscheidungsfindung** fließt Information in beiden Richtungen, wobei der Patient auch persönliche Informationen bezüglich seiner Lebensgewohnheiten, seiner Werte und Einstellungen, die für die Entscheidung relevant sind, in das Gespräch einbringt. Es wird ein gleichberechtigtes Zusammenarbeiten von Arzt und Patient ermöglicht. Der Ausgangspunkt für eine Arzneimitteltherapie ist dabei idealerweise der Stand der evidenzbasierten Medizin zur Behandlung einer Erkrankung und die dadurch zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten. Als Basis für das Gelingen dieses Ansatzes wurden Prinzipien definiert (Tab. 1.2.3) [2].

Die Beteiligung von Patienten an Behandlungsentscheidungen kann mit konkreten Schritten im ärztlichen Gespräch umgesetzt werden [12]. Mit diesen Schritten wird kein streng formaler Ablauf festgeschrieben, sondern eine Orientierung für die Inhalte eines partizipativen Arzt-Patient-Gesprächs gegeben. Die Arbeitsbeziehung zwischen Arzt und Patient wird durch das Angebot der Zusammenarbeit bei der Entscheidungsfindung und die prinzipielle Gleichberechtigung beider Personen („Equipoise") deutlich gemacht. Die Gleichwertigkeit bezieht sich dabei sowohl auf unterschiedliche und im Prinzip gleichwertige Behandlungsmöglichkeiten und auf das Gleichgewicht von Arzt und Patient im Einfluss auf die Entscheidungsfindung. In der Konsultation werden die Vor- und die Nachteile jeder Behandlungsmöglichkeit erörtert. Anschließend vergewissert sich der Arzt, inwiefern das Besprochene verstanden wurde und exploriert die Erwartungen oder Befürchtungen des Patienten bezüglich der Eigenschaften oder Aussichten der Behandlung. Danach erfolgt ein Abwägen der Behandlungsalternativen. Nach dem Abwägen vor dem Hintergrund der Lebenssituation des Patienten und seiner individuellen Bewertungen und Bedürfnisse wird eine Entscheidung von Arzt und Patient gemeinsam herbeigeführt und ein Plan zur Umsetzung der Behandlung besprochen (Tab. 1.2.4).

Partizipative Entscheidungsfindung ist anwendbar, wenn mehrere unterschiedliche Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen und wenn Patienten dies wollen. Die Forschung zeigt, dass jüngere Patienten und Patienten mit höherem Bildungsgrad ein größeres Bedürfnis nach Beteiligung bei der Behandlungsentscheidung haben [9]. Es wird aber empfohlen, Patientenbeteiligung in dem Ausmaß umzusetzen, in dem dies von den Patienten gewünscht wird.

Fazit

Die partizipative Entscheidungsfindung wird dem zunehmenden Bedürfnis der Patienten nach Information und Beteiligung an Therapieentscheidungen gerecht. Sie erhöht die Adhärenz und Akzeptanz für die Behandlung, die Patientenzufriedenheit steigt und die Behandlungserfolge sind teilweise besser.

Literatur

1 Charles C, Gafni A, WhelanT. Shared decision making in the medical encounter: What does it mean? (or it takes at least two to tango). Social Science and Medicine, 44 (1997), 681–692
2 Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision making in the physician-patient encounter: Revisiting the shared treatment decision making model. Social Science and Medicine 49 (1999), 651–661
3 Coulter A. Partnerships with patients: the pros and cons of shared clinical decision making. J Health Serv Policy 2 (1997), 112–121
4 Coulter A. The European Patient of the Future. Maidenhead: Open University Press, Philadelphia, 2003
5 Elwyn G, Edwards A, Britten N. Doing prescribing: how doctors can be more effective. BMJ 327 (2003), 864–867
6 Faller H, Lang H (Hrsg). Medizinische Psychologie und Soziologie. Springer Medizin, Heidelberg, 2006
7 Frosch DL, Kaplan RM. Shared decision making in clinical medicine: past research and future directions. Am J Prev Med 17 (1999), 285–294
8 Gask L, Usherwood T. ABC of psychological medicine. The Consultation. BMJ 324 (2002) 1567–1569
9 Hamann J, Neuner B, Kasper J et al. Participation preferences of patients with acute and chronic conditions. Health Expectations 10 (2007), 358–363
10 Härter M. Editorial: Partizipative Entscheidungsfindung (Shared Decision Making) – ein von Patienten, Ärzten und der Gesundheitspolitik geforderter Ansatz setzt sich durch. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 98 (2004), 89–92
11 Härter M, Loh A, Spies C (Hrsg). Gemeinsam entscheiden – erfolgreich behandeln – Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2005
12 Loh A, Simon D, Niebling W et al. CME-Beitrag – Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 81 (2005), 550–560
13 Loh A, Simon D, Kriston L et al. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen – Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews. Deutsches Ärzteblatt 104 (2007), 1483–1488
14 Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. BMJ 325 (2002), 697–700
15 O'Connor A, Stacey D, Rovner D et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev 3 (2002), CD001431
16 Scheibler F, Janßen C, Pfaff H. Shared Decision Making: Ein Überblick über die internationale Forschungsliteratur. Soz Praeventivmed 48 (2003), 11–24
17 Trevana L, Barratt A. Integrated decision making: definitions for a new discipline. Patient Educ Couns 50 (2003), 265–268
18 Bieber C, Loh A, Ringel N et al. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen. Manual zur Partizipativen Entscheidungsfindung (Shared Decision-Making). Selbstverlag, Freiburg und Heidelberg, 2007. Zu beziehen über www.patient-als-partner.de
19 Bundesministerium für Gesundheit, Referat Information, Publikation, Redaktion und Bundesministerium der Justiz, Referat Presse- und Öffentlichkeitsarbeit (Hrsg). Patientenrechte in Deutschland, Bonn und Berlin, 2005
http://www.die-gesundheitsreform.de/presse/publikationen/pdf/broschuere_patientenrechte_deutschland.pdf

Prinzipielle Gleichberechtigung zwischen Arzt und Patient

Der Patient bestimmt, wie weit seine Beteiligung bei einer Entscheidungsfindung gehen soll.

Thomas Kühlein, Stefanie Joos

Die Bedeutung der evidenzbasierten Medizin

Evidenzbasierte Medizin ist individuelle Medizin. Sie berücksichtigt die bestmöglichen Forschungsergebnisse, die klinischen Erfahrungen des Arztes und die Wünsche und Werte des Patienten. Dabei bezieht sie sich insbesondere auf die Ergebnisse klinischer Studien, die für Patienten direkt erfahrbare Parameter untersuchen.

Im Zentrum steht der **direkt erfahrbare Nutzen** für die Patienten.

Evidenzbasierte Medizin ist somit eine patientenorientierte Weiterentwicklung der bisher vor allem auf pathophysiologischen Erklärungen basierenden Medizin. Sie bietet auch und gerade durch Einbeziehen individueller Aspekte eine rationale Basis für die Pharmakotherapie.

Was ist evidenzbasierte Medizin?

Klinische Studien liefern statistische Aussagen für zu erwartende durchschnittliche positive wie negative Therapieeffekte. Ob der Einsatz eines Medikaments mit einer bestimmten durchschnittlich zu erwartenden Effektstärke und Nebenwirkungsrate im Einzelfall vernünftig ist, kann die Studienliteratur aber nicht beantworten, sondern nur der einzelne Arzt – idealerweise zusammen mit seinem Patienten – entscheiden (vgl. Kapitel 1.2).

Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist die Integration der besten verfügbaren Forschungsergebnisse mit der klinischen Erfahrung des Arztes und den Werten des Patienten [1] (Abb. 1.3.1). Das typische Vorgehen in der EbM sieht folgendermaßen aus:

- Formulierung einer konkreten beantwortbaren Frage bezüglich der Versorgung eines individuellen Patienten;
- Suche nach einer wissenschaftlichen Studie, die möglichst genau diese Frage stellt und beantwortet;
- kritisches Lesen und Bewerten der Studie;
- Übertragung und Bewertung der gefundenen Evidenz auf den konkreten Patientenfall;
- Entscheidungsfindung unter Einbeziehung der Evidenz, der eigenen ärztlichen Expertise und der Meinungen und Wünsche des Patienten;
- Evaluation des Therapieerfolgs im individuellen Fall.

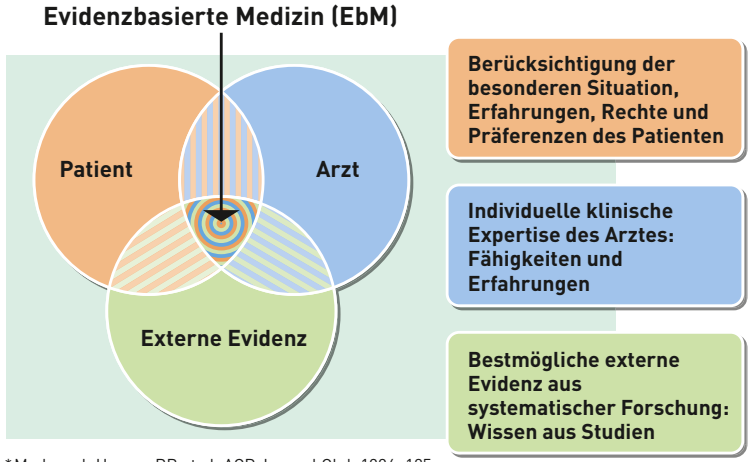
Evidenzbasierte Medizin baut ihre Urteile und Entscheidungen also unter anderem auf den Erkenntnissen wissenschaftlicher Forschung auf. Was ist dann aber so neu an der EbM? Wissenschaftliche Forschung sucht schon lange nach den Ursachen und Mechanismen von Krankheiten, um auf der Basis der gewonnenen Erkenntnisse Schlussfolgerungen für die ärztliche Praxis zu ziehen.

Der Unterschied ist sehr einfach und leicht nachvollziehbar: Bisher fragte man meist nach **Ursachen von Erkrankungen** und baute darauf Therapieentscheidungen auf. Evidenzbasierte Medizin fragt dagegen als erstes nach der für die Patienten direkt **erfahrbaren Effektstärke von Therapien**.

Es geht also weniger um pathophysiologische Konzepte und deren messbare Veränderungen (oft „Surrogatparameter"), sondern um die für den Patienten spürbaren Therapieeffekte. Hierzu ein aktuelles Beispiel:

> Das Medikament Ezetimib führt bei zusätzlicher Gabe zu Statinen zu einer weiteren deutlichen Senkung von Gesamtcholesterin und LDL-Werten. Im April 2008 erschien eine Studie [2] zu der Frage, ob die kombinierte Gabe von Ezetimib und Simvastatin die Intima-Media-Dicke (IMD)

Abb. 1.3.1 Evidenzbasierte Medizin*



*Mod. nach Haynes RB et al. ACP Journal Club 1996: 125

der Arteria carotis interna stärker reduziert als die Gabe von Simvastatin alleine. Die IMD und ihr Rückgang unter Therapie gelten als prognostischer Marker für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Studie zeigte, dass die zusätzliche Gabe von Ezetimib trotz deutlich stärkerer Senkung des LDL-Cholesterins keinen signifikanten Effekt auf die Stärke der IMD hatte. Während der Surrogatparameter „Cholesterin" also einen Nutzen für die Patienten erwarten ließ, macht dies der (ebenfalls) Surrogatparameter „IMD" eher unwahrscheinlich.

Die entscheidende Frage, ob die zusätzliche Gabe von Ezetimib den Patienten einen spürbaren Vorteil bringt, ist bislang unbeantwortet.

Die zentrale Neuerung der evidenzbasierten Medizin ist also die Frage nach patientenrelevanten Endpunkten in klinischen Studien. Evidenzbasierte Medizin ist deshalb auch als nicht wissenschaftliche, sondern empirische Form von Medizin bezeichnet worden [3]. Sie fragt nicht nach dem Warum, sondern versucht zu klären, ob und in welchem Maße eine Therapie hilft. Es handelt sich jedoch um eine objektivierte und kontrollierte Form von Erfahrung. Eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit einem patientenrelevanten Endpunkt kann, mit all ihren Schwächen, als Versuch einer objektivierten und systematisierten Beobachtung klinischer Wirklichkeit gesehen werden. Surrogatparameter sind wichtig für die Erforschung der Entstehung von Krankheiten und neuer Behandlungsmöglichkeiten. Eine rationale Pharmakotherapie sollte jedoch möglichst auf Studien mit patientenrelevanten Endpunkten aufbauen.

Signifikant ist nicht gleich klinisch relevant

In ärztlichen Diskussionen hört man häufig, etwas sei „signifikant nachgewiesen" worden. Was aber bedeutet signifikant? Man hat sich geeinigt, dass etwas als signifikant gilt, wenn die Beobachtung mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 95 % kein Zufall war. Ferner besteht der mathematisch bedingte Zusammenhang: Je größer die verglichenen Patientengruppen sind, desto kleinere Unterschiede lassen sich noch signifikant nachweisen.

Die Begriffe „signifikant" oder „hochsignifikant" sagen jedoch nichts über die Größe oder gar Bedeutsamkeit eines gefundenen Unterschieds aus. Die Relevanz eines Therapieeffekts kann fast immer nur im Zusammenhang mit dem Fall eines konkreten Patienten entschieden werden. Signifikanz und Relevanz können dabei weit auseinanderklaffen, denn das Risikoempfinden und auch die Bewertung der Relevanz einer bestimmten Therapieoption sind weitestgehend subjektiv und damit individuell sehr verschieden.

Das begründete Unterlassen von Diagnostik und Therapie zählt zu den schwierigsten ärztlichen Aufgaben [4]. Es ist für den einzelnen Patienten aber oft entscheidend: Wenn man bei einem multimorbiden Patienten mechanisch-konsequent alle Therapieempfehlungen der einzelnen Leitlinien verfolgt, würde das der Patient vielleicht gar nicht überleben oder das Ergebnis wäre zumindest nicht dem eigentlichen Sinn aller ärztlichen Tätigkeit zuträglich, nämlich dem Patienten ein besseres Leben zu ermöglichen [5] (vgl. Kapitel 2.16).

Welche Medikamente für welchen Patienten relevant sind, kann nur der einzelne Arzt mit seinen Patienten entscheiden. Voraussetzung dafür ist aber, dass er in Kenntnis der zu erwartenden Effektstärken die individuelle Relevanz einer Therapie abschätzen kann. Daher ist eine evidenzbasierte Leitlinie nicht nur das beste verfügbare Mittel, orientierend eine Regelversorgung zu beschreiben, sondern zugleich auch die beste Möglichkeit, eine Abweichung von dieser Regel zu begründen.

Die Relevanz eines Therapieeffekts kann nur im Einzelfall beurteilt werden.

Evidenz kann unbequem sein

Eine Reihe „etablierter" Therapien hat sich in randomisierten, plazebokontrollierten Studien als nicht oder wenig wirksam herausgestellt, obwohl sie in der persönlichen Erfahrung der Ärzte und Patienten eine hohe Wirksamkeit zu haben scheinen. Ein Beispiel dafür ist die verbreitete Gabe von Antibiotika bei akuter Rhinosinusitis. Vor mehr als zehn Jahren wurden die ersten Studien publiziert, die den Nutzen der Antibiotika bei dieser Indikation infrage stellten [6]. Es ließ sich kein Unterschied in der Gesundung im Vergleich zu Plazebogabe nachweisen. Der subjektive Eindruck der Wirksamkeit hatte getäuscht. 2007 fand diese Erkenntnis erstmalig Niederschlag in einer HNO-ärztlichen Leitlinie und wurde kurz darauf auch in einer hausärztlichen Leitlinie in die Empfehlung umgesetzt, bei Rhinosinusitis Antibiotika nur in wenigen Fällen einzusetzen [7].

Den Ärzten wird damit aufgrund wissenschaftlicher Evidenz eine scheinbar wirksame Therapie „weggenommen". Das ist in zweifacher Hinsicht schmerzhaft: Man muss einsehen, in der Vergangenheit „falsch" gehandelt zu haben, und muss – oft sogar entgegen den Erwartungen des Patienten – eine, wie es schien, bewährte Behandlung unterlassen. Dass die Evidenz der Studien und damit die auf ihr basierende Medizin eine unbequeme Rolle spielen können, ist offensichtlich. Eine Pharmakotherapie ohne

Subjektive Erfahrung von Wirksamkeit kann täuschen.

die Basis klinischer Studien mit patientenrelevanten Endpunkten ist jedoch kaum rational zu nennen.

Warum EbM für (Haus-)Ärzte so wichtig ist

Die Kunst des „abwartenden Offenlassens“ braucht externe Evidenz.

Hausärzte sehen andere Krankheitsfälle und zudem Krankheitsfälle in früheren Stadien als Spezialisten. Ein großer Teil der Patienten wird auch ohne große technische Diagnostik und Therapie wieder gesund. Die Kunst liegt einerseits im frühen Erkennen „abwendbarer gefährlicher Verläufe“ und andererseits im „abwartenden Offenlassen“ der Diagnose („Watchful Waiting“) unter allenfalls symptomatischer Therapie. Die rationale Nutzung externer Evidenz ermöglicht es, ein zunächst abwartendes Offenlassen zu rechtfertigen.

Eine weitere wesentliche hausärztliche Aufgabe liegt in der konsequenten und kompetenten Betreuung chronisch kranker Patienten. Diskussionen um die Überlegenheit einzelner neuerer Präparate bezüglich spezieller Surrogatparameter erscheinen angesichts mancher individueller Lebenssituation geradezu absurd. Die rationale, sprich vernünftige Umsetzung anerkannter Therapieprinzipien unter Berücksichtigung der Individualität der Patienten scheint ungleich relevanter.

Die Grenzen der EbM

Auf viele Fragen im Praxisalltag können Studien **keine Antworten geben.**

Das größte Problem liegt häufig im Fehlen belastbarer Evidenz für den individuellen Fall. Der einzelne Arzt in der Praxis hat zudem nicht immer Zugriff auf die entsprechende Originalliteratur. Die über die frei zugänglichen Datenbanken erhältlichen Studienzusammenfassungen (Abstracts) sind nicht immer ausreichend, um eine Studie verlässlich bewerten zu können. Zudem erfordert das Finden und Bewerten der passenden Studien etwas Übung. Es ist eine Herausforderung, in der Überlastung des Praxisalltags auch nur für einen Teil der anstehenden Fragen die passende Evidenz zu suchen und zu bewerten. Gut gemachte und evidenzbasierte Leitlinien können ersatzweise eine elegante Hilfe bei diesem Problem sein.

Ein weiterer Punkt ist, dass nur ein kleiner Teil der Fragen, die sich in einer Hausarztpraxis ergeben, überhaupt durch wissenschaftliche Studien beantwortbar ist. Ein großer Teil hausärztlicher Arbeit besteht im grundsätzlichen Verstehen der Probleme des Patienten, im gegenseitigen Vertrauen und Einigen über die Bedeutung und Vorgehensweise bei bestimmten gesundheitlichen Problemen. Dies alles ist jedoch vor allem eine Grenze der Evidenz in Form von wissenschaftlichen Studien, nicht aber eine Grenze der evidenzbasierten Medizin.

Fazit

Eine rationale Pharmakotherapie darf menschliche Wärme und Verständnis nicht ausschließen. EbM berücksichtigt ausdrücklich die Individualität von Arzt und Patient. Auch sonst sehr vernunftbetont auftretende Menschen reagieren auf die Bedrohung durch eine Krankheit meist sehr emotional [8]. Die Einschätzung der Relevanz eines bestimmten Therapieeffekts wird unvermeidlich emotional beeinflusst und ist daher letztendlich immer subjektiv und individuell. Eine Pharmakotherapie, die diesen Umstand nicht berücksichtigt, wäre kaum rational zu nennen. Es ist ärztliche Aufgabe, rationale Aspekte einer Pharmakotherapie zu berücksichtigen und zu vermitteln, um – wo möglich – gemeinsam mit dem Patienten zu einer Therapieentscheidung zu kommen.

Literatur

1 Sackett DL, Straus SE, Richardson WS et al. Evidence-Based Medicine, How to Practice and Teach EBM. 2nd Edition. Churchill Livingstone, Edinburgh 2000

2 Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 358 (2008), 1431–1443

3 Tröhler U. Die wissenschaftlichen Begründungen therapeutischer Entscheide – oder „Evidence-Based medicines“ – im Lauf der Geschichte. In: Eich W, Windeler J, Bauer AW et al (Hrsg). Wissenschaftlichkeit in der Medizin, Teil III: Von der klinischen Erfahrung zur Evidence-Based Medicine. VAS – Verlag für Akademische Schriften, Frankfurt/Main, 1999

4 Siebolds M. Evidenzbasierte Medizin als Modell der Entscheidungsfindung in ärztlicher Praxis. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 97 (2003), 257–262

5 Boyd CM, Darer J, Boult C et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. JAMA 294 (2005), 716–724

6 Van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ et al. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. Lancet 349 (1997), 683–687

7 Kühlein T, Hermann K, Rosemann T, Szecsenyi J. Nicht rationale Empfehlungen zur Therapie der akuten Rhinosinusitis – warum wir dringend eine DEGAM-Leitlinie brauchen. Ein pragmatischer Review. Z Allg Med 83 (2007), 397–404

8 Cassell EJ. The World of the Sick. The Healer's Art – A New Approach to the Doctor-Patient Relationship. Penguin Books Ltd, Harmondsworth, 1978

Petra Kaufmann-Kolle, Edith Andres, Tonia Kazmaier

Qualitätszirkel

Qualitätszirkel sind nachgewiesenermaßen ein wichtiger und erfolgreicher Baustein qualitätsfördernder Maßnahmen. Deshalb ist in Verträgen zur hausarztzentrierten Versorgung nach § 73 b SGB V als Qualitätsanforderung an die teilnehmenden Hausärzte u. a. die Mitarbeit in einem Qualitätszirkel festgeschrieben. Was unter einem Qualitätszirkel zur Pharmakotherapie* zu verstehen ist und wie die Arbeit in einem solchen Qualitätszirkel zu einer rationalen Pharmakotherapie beiträgt, ist Inhalt dieses Kapitels.

Interaktives Lernen

Untersuchungen haben gezeigt, dass sich Erlerntes intensiver einprägt und effizienter im Alltag umgesetzt wird, wenn die Problematik nicht abstrakt vorgetragen wird, sondern sich der Einzelne praxisbezogen und interaktiv damit befasst [1, 2] – eine der Stärken der Qualitätszirkelarbeit.

In herkömmlichen Qualitätszirkeln werden die Themen von der Gruppe selbstbestimmt festgelegt und dann themenzentriert, systematisch sowie zielbezogen bearbeitet. Unter Leitung eines geschulten Moderators, der selbst gleichberechtigtes Mitglied der Gruppe ist, werden in einer Atmosphäre des Vertrauens auf freiwilliger Basis relevante Praxisroutinen besprochen. Eine Gruppe besteht in der Regel aus vier bis zwölf Ärzten, die sich mindestens viermal im Jahr treffen, um Kontinuität zu gewährleisten. (Je nach zuständiger Kassenärztlicher Vereinigung [KV] können sich die Anerkennungskriterien geringfügig unterscheiden.)

Multimodaler Ansatz

Getragen von der Erfahrung, dass in der Regel eine Maßnahme allein keine Veränderung bewirkt [3, 4], wird bei den „Qualitätszirkeln Pharmakotherapie“ (QZP) des AQUA-Instituts ein multimodaler Ansatz verfolgt. Die Zirkelteilnehmer erhalten begleitend zu den Treffen einen datengestützten Feedbackbericht, der die Verordnungssituation praxisbezogen darlegt.

Die Effektivität dieser auf Feedbackberichten basierenden Qualitätszirkel wurde bereits in mehreren Studien bezüglich unterschiedlicher Fragestellungen nachgewiesen [2, 5–7]. Der Bereich Pharmakotherapie ist für die datengestützte Qualitätszirkelarbeit aus verschiedenen Gründen interessant: Die medikamentöse Behandlung hat in der hausärztlichen Versorgung einen sehr hohen Stellenwert [8] und es sind pseudonymisierte Routineverordnungsdaten mit Einwilligung der Ärzte bei den Kassen verfügbar.

QZP-Konzept

Ihren Anfang nahm die Entwicklung und Implementierung der QZP 1993 in Hessen auf Initiative der dortigen KV [9–12]. Die Arbeit der QZP richtet sich nach den üblichen für Qualitätszirkel geltenden Kriterien, wie sie auch in den Richtlinien der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für Verfahren zur Qualitätssicherung (§ 75 Abs. 7 SGB V) dargelegt sind.

Die Teilnahme an datenbasiert arbeitenden QZP bietet nicht nur Transparenz in der eigenen Verordnungsroutine und wird im Allgemeinen als DMP-relevante Fortbildung anerkannt, sondern führt auch durch praxisrelevante, neutrale und industrieunabhängige Arzneimittelinformation zu mehr therapeutischer Sicherheit und zum Schutz vor einer Richtgrößenüberschreitung.

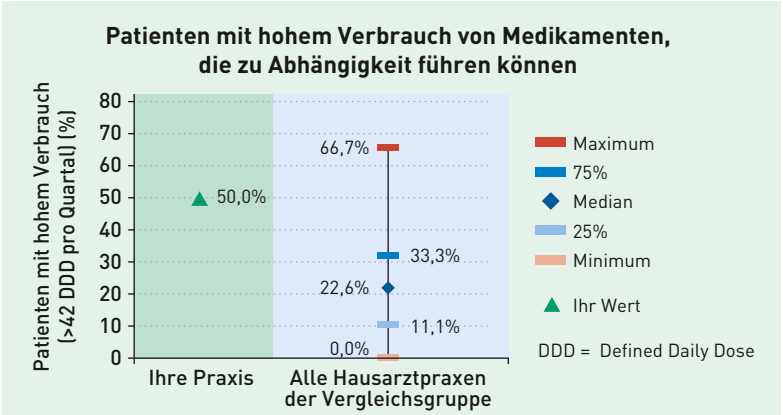
So sehr aber einerseits die Ärzte dem oft beklagten „Einzelkämpferdasein“ entkommen möchten, so sehr fürchten sie zum Teil doch andererseits die „gläserne Praxis“ und die Offenlegung der eigenen praxisinternen Verordnungsdaten und Verfahrensweisen gegenüber anderen Kollegen. Dieser Angst wird insbesondere bei dem QZP-Konzept des AQUA-Instituts dadurch Rechnung getragen, dass die Versorgungsdaten der eigenen Praxis mit den Versorgungsdaten der anderen Qualitätszirkelteilnehmer ausschließlich auf Gruppenebene verglichen werden. Eine Offenlegung der eigenen Verordnungsdaten gegenüber anderen Zirkelteilnehmern findet also nicht statt. Kein Zirkelmitglied

Interaktives Lernen
ist eine der Stärken der Arbeit in einem Qualitätszirkel.

Unbegründete Sorge:
Qualitätszirkelarbeit heißt nicht „gläserne Praxis“.

* Qualitätszirkel zur Pharmakotherapie werden unter anderem vom AQUA-Institut in Göttingen (www.aqua-institut.de) und von der PMV-Forschungsgruppe in Köln (www.pmvforschungsgruppe.de) angeboten.

Abb. 1.4.1 Beispiel eines Indikators



Aussage: Der Indikator betrachtet ausschließlich Patienten, denen im Betrachtungszeitraum Anxiolytika, Sedativa bzw. Hypnotika verordnet wurden. Er beziffert den Anteil, der mehr als 42 Tagesdosen (DDD) erhalten hat.

Begründung: Die genannten Wirkstoffgruppen sind mit dem Risiko des Entzugssyndroms bzw. der Toleranzentwicklung behaftet und können zur Abhängigkeit führen. Daher sollten Verordnungen hoher Dosen vermieden werden.

Ergebnis: Bei der individuellen Praxis („Ihre Praxis") erhält jeder zweite der betrachteten Patienten mehr als 42 DDDs pro Quartal.

Qualitätszirkelarbeit
als Wegbereiter einer rationalen Pharmakotherapie

weiß, wie der Nachbar verordnet hat – auch nicht die Moderatoren. Den eigenen Daten werden stets die korrespondieren Werte der Gruppe gegenübergestellt.

Durch die wertfreie Standortbestimmung der individuellen Praxis im Vergleich zur gesamten Projektgruppe (z.B. den Hausarztpraxen des betreffenden Bundeslandes) werden Anreize zur Qualitätsverbesserung geschaffen. Im Zentrum der Diskussion steht also die Praxisrealität – jeweils bezogen auf ein bestimmtes Thema (z.B. Antidiabetika, Antibiotika, Antihypertensiva).

Zusätzlich zu der praxisindividuellen Datenanalyse enthält der Feedbackbericht, der sog. Verordnungsspiegel, auch Erläuterungen, Interpretationshilfen sowie evidenzbasierte Arzneimittelbewertungen und aktuelle industrieunabhängige, klinisch-pharmakologische Hintergrundinformationen, Hinweise auf weiterführende Literatur, Internetadressen, Leitlinien sowie Patienteninformationen.

Moderatoren
werden bei Vor- und Nachbereitung der Treffen unterstützt.

Ziel: rationale Pharmakotherapie

Übergeordnete Zielsetzung der QZP ist die bestmögliche Pharmakotherapie für den individuellen Patienten unter Berücksichtigung von:

› **Angemessenheit:**
Besteht eine Indikation für den Arzneimitteleinsatz?

› **Effektivität:**
Ist das therapeutische Ziel mit diesem Wirkstoff erreichbar?

› **Sicherheit:**
Ist es der richtige Wirkstoff für den betreffenden Patienten?

› **Wirtschaftlichkeit:**
Gibt es günstigere Alternativen mit gleichem therapeutischen Nutzen?

Moderatoren

Jeder Qualitätszirkel wird von einem ärztlichen Moderator geleitet, der aus dem Teilnehmerkreis stammt. Als Multiplikator gilt ihm besonderes Augenmerk. Zusätzlich zur eigenen praxisindividuellen Verordnungsanalyse erhalten die Moderatoren bei Teilnahme an bestimmten Projekten (wie z.B. denen des AQUA-Instituts) zu jeder Sitzung ihres Qualitätszirkels ausführliches Moderationsmaterial. Dieses besteht aus Foliensatz, Dramaturgie, Moderationsanleitung, Material- sowie Teilnehmerliste, Protokollvordruck und ggf. ergänzender Literatur. Für inhaltliche wie auch organisatorische Nachfragen steht eine telefonische Hotline zur Verfügung. Den Moderatoren werden darüber hinaus zur Unterstützung weitere Fortbildungen bzw. Supervisionen zur Klärung aktueller Fragen und Probleme angeboten.

Indikatoren

Um den Ärzten den Schritt vom Erkennen „suboptimaler Verordnungsgepflogenheiten" zum Umsetzen entsprechender konkreter Gegensteuerungsmaßnahmen in den eigenen Praxen zu erleichtern, werden in jeder Verordnungsanalyse neben den deskriptiven Auswertungen sogenannte Indikatoren präsentiert:

„Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, mit deren Hilfe man die Vielschichtigkeit der Versorgungsrealität auf beobachtbare Einheiten reduzieren kann, die dann einen bestimmten Versorgungsbereich sozusagen ‚stellvertretend' abbilden" [13].

Jeder Indikator wird erläutert, begründet und mit Strategien zur Zielerreichung unterlegt. Soweit vorhanden, wird auf Qualitätsindikatoren zurückgegriffen, die in der Literatur beschrieben sind [14]. Häufig werden aber auf der Grundlage evidenzbasierter Leitlinien oder aktueller Fragestellungen unter Berücksichtigung wichtiger Kriterien der modifizierten RAND-Methode Indikatoren entwickelt [15]. Durch

Rückkopplungsschleifen im Diskussionsprozess der QZP ergibt sich für den Arzt die Möglichkeit, den Indikator mitzugestalten. Dies wiederum erhöht den Praxisbezug, die Übertragbarkeit in die Alltagsroutine sowie die Akzeptanz seitens der Ärzte und begünstigt damit die Umsetzung in der eigenen Praxis. Da die Indikatoren (Abb. 1.4.1) von den Ärzten direkt beeinflussbare Verordnungsaspekte darstellen, die unter dem Gesichtspunkt der Qualität oder der Wirtschaftlichkeit Relevanz besitzen können, liefern sie wichtige Denkanstöße und helfen dem Einzelnen, sich im Vergleich zu anderen Praxen einzuordnen [13, 16]. Darüber hinaus bietet der Indikator eine messbare Größe zur Beurteilung von Veränderungsprozessen im Rahmen der Projektevaluation.

Evaluation

Im Vergleich zu Arztpraxen ohne QZP ist bei Ärzten, die konsequent an QZP teilnehmen, ein deutlicher Trend zur vermehrten Verordnung von Wirkstoffen mit belegter Wirksamkeit und ein insgesamt zurückhaltenderer, kritischerer Umgang mit Arzneimitteln festzustellen. Dies führt zu Einsparungen in nennenswertem Umfang. Dass es sich bei den QZP aber keineswegs um „Sparzirkel" handelt, zeigen Verordnungs- bzw. Kostenanstiege in Indikationsgruppen, wo dies erforderlich ist, um eine evidenzbasierte leitlinienkonforme Versorgung zu gewährleisten, beispielsweise in der Asthmatherapie [6, 7].
Entsprechende Befragungen zeigen, dass das Konzept sowohl aus Sicht der teilnehmenden Ärzte [5, 17, 18] als auch aus der Sicht der betroffenen Patienten [19] stets gut bewertet wird.

Fazit

Datenbasiert arbeitende Qualitätszirkel eignen sich nachweislich hervorragend dazu, die Ziele der rationalen Pharmakotherapie [7, 10, 20] adäquat umzusetzen. Die Analyse macht das eigene Verordnungsverhalten transparent und weist in einem geschützten Rahmen auf mögliche Verbesserungspotenziale hin. Konkrete Indikatoren, evidenzbasierte und industrieunabhängige Hintergrundinformation zeigen realisierbare Wege zu qualitativen Verbesserungen. Das alles unterstützt den Arzt dabei, dem individuellen Patienten die bestmögliche Therapie unter Berücksichtigung der Angemessenheit, Effektivität, Wirtschaftlichkeit und Sicherheit zu bieten.
Zusätzlich gewährleisten die Moderationsmaterialien ein praxisbezogenes, zielgerichtetes Vorgehen während des Treffens, das in die Ausformulierung umsetzbarer Qualitätsförderungsmaßnahmen mündet. Für den Transfer in die eigene Praxis erhält der Arzt somit auf verschiedenen Ebenen konkrete Unterstützung. Denn nur wenn die im QZP besprochenen Veränderungsintentionen auch tatsächlich in den Praxen der teilnehmenden Ärzte bzw. auf Ebene der Patienten „ankommen", wird sich die Qualität messbar verbessern können.

Literatur

1 Bahrs O et al. Ärztliche Qualitätszirkel: Leitfaden für den niedergelassenen Arzt. Deutscher Ärzteverlag, 1994
2 Bahrs O et al. Ärztliche Qualitätszirkel: Leitfaden für den Arzt in Praxis und Klinik. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. Deutscher Ärzteverlag, 2001
3 Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. Med Care 39 (2001), Suppl 2, II46–II54
4 Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. Lancet 362 (2003), 1225–1230
5 Andres E et al. Bisher größtes Projekt „Hausärztliche Qualitätszirkel zur Pharmakotherapie" in Hessen konnte erfolgreich abgeschlossen werden. Eine Betrachtung aus Sicht der beteiligten Ärzte. Hess. Ärztebl 65 (2004b), 446–450. http://www.aqua-institut.de/pdf/literatur/hessen_082004.pdf (10.11.2008)
6 Wensing M et al. Quality circles to improve prescribing in primary medical care: what is their actual impact? J Eval Clin Pract 10, 3, 2004: 457–466. http://www.aqua-institut.de/pdf/literatur/jep_517.pdf (10.11.2008)
7 Wensing M et al. Quality circles to improve prescribing of primary care physicians. Three comparative studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf (2009) Jun 8 [Epub ahead of print]
8 Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2008, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009
9 von Ferber L et al. Pharmakotherapiezirkel für Hausärzte. Fortbildung in Pharmakotherapie. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 91 (1997), 767–772
10 von Ferber L et al. Fortbildung in Pharmakotherapiezirkeln. Ein evaluiertes Verfahren zur Optimierung der Arzneimitteltherapie In: Evaluationen im Gesundheitswesen. Badura B, Siegrist J (Hrsg), 130–162. Juventa-Verlag, Weinheim, München, 1999
11 Szecsenyi J et al. Qualitätszirkel mit Schwerpunkt Pharmakotherapie in Nordhessen AQUA-Materialien, Band VI. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen, Göttingen, 1998.
12 Szecsenyi J et al. Qualitätszirkel für Hausärzte: Erfahrungen in Nordhessen. Hess Ärztebl 55 (1994), 136–137
13 Schneider A et al. Müssen wir messen, um (noch) besser werden zu können? Die Bedeutung von Qualitätsindikatoren in strukturierten Behandlungsprogrammen und Qualitätsmanagement. Z Allg Med 79 (2003), 547–552. http://www.aqua-institut.de/pdf/literatur/schneider_2003–547.pdf (10.11.2008)
14 Campbell SM et al. Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study. BMJ 321 (2000), 1–5
15 RAND: Quality of Care for Cardiopulmonary Conditions: A Review of the Literature and Quality Indicators. RAND Health Program, Santa Monica, 2000
16 Morris CJ et al. Indicators for preventable drug related morbidity: application in primary care. Qual Saf Health Care 13 (2004), 181–185
17 Andres E, Szecsenyi J, Broge B: Qualitätszirkel Pharmakotherapie in Nordhessen: Beurteilung aus Sicht der Teilnehmer. Gesundh-Wes 59 (1997), 262–266
18 Andres E: Rund um die Pille. „Qualitätszirkel zur Pharmakotherapie" – rund 800 Teilnehmer bewerten die erste Projektrunde in Niedersachsen positiv. Nds. Ärztebl 40 (2004a), 64–66. http://www.aqua-institut.de/pdf/literatur/N1_Artikel_NAE_0410_gek_Lit_vs2.pdf (10.11.2008)
19 Klingenberg A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J: Mündige Patienten. Patientenbefragung zur Pharmakotherapie. Nds Ärztebl 40 (2004), 78–80. http://www.aqua-institut.de/pdf/improve/Nieders_Aerzteblatt0404.pdf (10.11.2008)
20 Otth S. Generalversammlung der APA: Rationale Pharmakotherapie dank modernen Informationsquellen. ARS MEDICI 8 (2004), 346–348

Qualitätsindikatoren fokussieren auf mögliche Probleme in der Versorgungsrealität.

Qualitätsindikatoren bieten konkrete Anknüpfungspunkte, um Veränderungspotenziale zu erkennen und in der eigenen Praxis umzusetzen.

Wilhelm Niebling, Andreas Pfaff

Die Rolle von Generika

Die Verordnung von Generika ist Bestandteil einer rationalen Pharmakotherapie. Der konsequente Einsatz von generischen Arzneimitteln hat in den letzten Jahren zu Einsparungen in Milliardenhöhe geführt und so mehr finanziellen Spielraum für die Verordnung innovativer Arzneimittel geschaffen.

Der Einsatz von Generika **schafft Freiräume für Innovationen.**

Definition

Generika sind wirkstoffgleiche Arzneimittel, die nach Ablauf des Patentschutzes (üblicherweise 20 Jahre nach Anmeldung und etwa zehn Jahre nach Markteinführung) von Originalpräparaten unter ihrem internationalen Freinamen (International Nonproprietary Name [INN]) oder als Markengenerika (Branded Generics) unter einem abgewandelten Handelsnamen auf den Markt gebracht werden. Generika sind in aller Regel deutlich preisgünstiger als die entsprechenden Originalpräparate, weil Forschungs- und Entwicklungskosten entfallen.

Entwicklung und ökonomische Dimension

2007 wurden insgesamt 31,1 Mrd. definierte Tagesdosen (Defined Daily Dose [DDD]) zulasten der GKV verordnet. Davon entfielen 21,2 Mrd. DDDs auf Generika. Das entspricht einem Anteil von gut 68 % (Abb. 1.5.1). Der Ausschöpfungsgrad im generikafähigen Bereich lag im Januar 2009 bei 87% [1]. Deutschland hat damit weltweit einen der höchsten Generikaanteile.

Der generikafähige Bereich wird bereits zu etwa 87% ausgenutzt.

In Deutschland fand der Preiswettbewerb bis zum Jahr 2007 – insbesondere wegen des Fehlens von direkten Preisregulierungen – in erster Linie auf der Grundlage der Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen für Arzneimittel in der GKV statt (Festbeträge, seit 1989). Hinzu kamen als weitere Instrumente die Aut-idem-Regelung (siehe unten) oder auch zur Förderung des Preiswettbewerbs unterhalb der Festbeträge die Möglichkeit der Zuzahlungsbefreiung von Arzneimitteln. Seit 2003 gibt es die Möglichkeit von kassenspezifischen Rabattverträgen gemäß § 130a Abs. 8 SGB V mit pharmazeutischen Unternehmen; sie wirken sich aber erst seit 2007 mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) voll aus. Es verpflichtet die Apotheken, gemäß § 129 Abs. 1 Satz 3 SGB V bei der Aut-idem-Regelung im patentfreien Bereich den Produkten mit kassenspezifischen Rabattverträgen den Vorrang zu geben. Der verantwortungsvolle Einsatz von Generika und dadurch erreichte Wirtschaftlichkeitsreserven helfen, finanzielle Freiräume für notwendige kostenintensive Arzneimittelinnovationen zu schaffen, für die es noch keine therapeutischen Alternativen aus dem Zweitanmelderbereich gibt. Die vom Gesetzgeber, der GKV und der ärztlichen Selbstverwaltung erwünschten Wirtschaftlichkeitseffekte könnten u.a. auch durch eine rational begründete Substitution von sog. Analog- oder Me-too-Präparaten noch erheblich gesteigert werden.

Gesetzlicher Rahmen

Eine wesentliche Grundlage für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ist das Arzneimittelgesetz (AMG). Danach kann ein Arzneimittel nur nach positivem Abschluss eines Zulassungsverfahrens mit dem Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit legal in den Markt gelangen. Generika sind ebenfalls zulassungspflichtig. Der gesetzliche Rahmen für die Arzneimittelzulassung wird zusätzlich durch eine Vielzahl europäischer Verordnungen und Richtlinien geregelt. Ein Generikum kann frühestens zehn Jahre nach Erstzulassung des Referenzarzneimittels im Markt ausgeboten werden. Hierbei kann frühestens nach acht Jahren (Datenexklusivität) der Zulassungsantrag für das Generikum gestellt werden. Erhält der Originalanbieter innerhalb der ersten acht Jahre eine oder mehrere neue Indikationen mit bedeutendem klinischen Nutzen im Vergleich zu bestehenden Therapien, verlängert sich die Marktexklusivität um bis zu ein Jahr und das Generikum kann frühestens nach elf Jahren eingeführt werden.

Zulassung eines Generikums

Für die Zulassung eines Generikums kann der Antragsteller auf die Ergebnisse der präklinischen bzw. klinischen Prüfungen und der Unbedenklichkeits- bzw. Rückstandsversuche des Originatorprodukts Bezug nehmen (§ 24b Abs. 1 AMG). Für diese bezugnehmende Generikazulassung muss neben dem

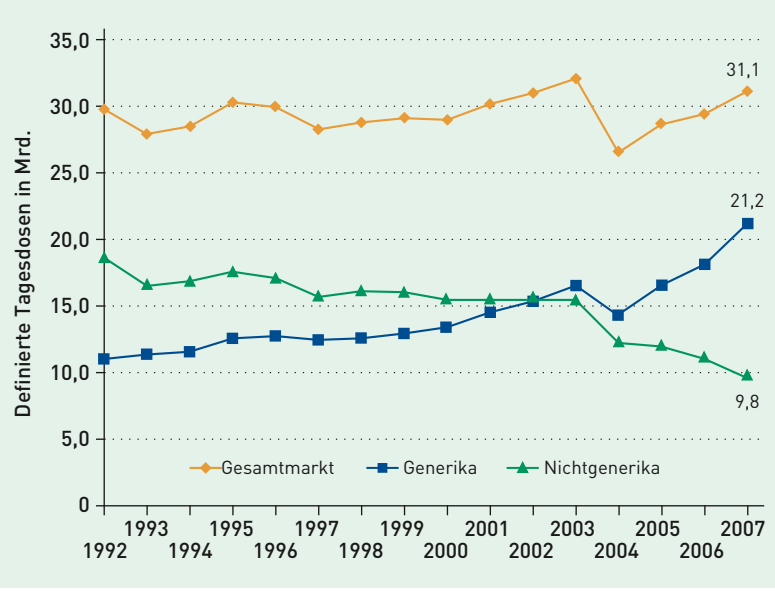
Nachweis der pharmazeutisch-chemischen Qualität auch der Nachweis der **Bioäquivalenz** mit dem Originalprodukt erbracht werden. Dies geschieht durch eine vergleichende standardisierte Bioverfügbarkeitsstudie zwischen Test- und Referenzprodukt. Die Bioverfügbarkeit ist definiert als Ausmaß und Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe aus einer Arzneiform, der Aufnahme durch den Körper und der Verfügbarkeit am Wirkort. Im Allgemeinen gilt, dass gleichartige Plasmaspiegelverläufe und Wirkortkonzentrationen eine Übereinstimmung in der Wirksamkeit und Sicherheit bedeuten. Wenn sich die Bioverfügbarkeit von Test- und Referenzprodukt nach Gabe gleicher molarer Dosen nicht signifikant voneinander unterscheidet, gelten die wirkstoffgleichen Arzneimittel als bioäquivalent und in Folge als therapeutisch gleichwertig. Gemäß europäischen Richtlinien ist das Testprodukt mit dem Referenzprodukt bioäquivalent, wenn das 90%-Konfidenzintervall (CI) des Test-/Referenzquotienten der untersuchten Parameter (AUC und C_{max}) innerhalb der vorher festgelegten Akzeptanzlimits von in der Regel 0,80–1,25 liegt. Gerade bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite kann es regulatorische Unterschiede bezüglich der Akzeptanzkriterien geben. Meist ist die Abweichung jedoch ≤ 5 % [2].

Die Aut-idem-Regelung

Die heutige Qualität der generischen Arzneimittel und deren Austauschbarkeit sind als hoch einzustufen, was sich auch in einer breiten Akzeptanz bei den Ärzten niederschlägt. Trotz der mittlerweile breiten Umstellung aller GKV-weiten Verordnungen auf Generika bei patentfreien Arzneimitteln (rund 87 % Anfang 2009) resultieren keine erkennbaren Probleme. Dies wird ebenfalls bestätigt durch wissenschaftliche Prüfinstitute wie z.B. das Zentrallabor der Deutschen Apotheker (ZL), das kontinuierlich Qualitätskontrollen von Generika durchführt.

Unter dem Gebot der wirtschaftlichen Verordnung von Arzneimitteln empfiehlt sich, in Anbetracht der vielen Verträge der verschiedenen Krankenkassen und der Vielzahl der rabattierten Arzneimittel mit hoher Variabilität bei patentfreien Arzneimitteln zum überwiegenden Teil die Aut-idem-Substitution zuzulassen. Der Arzt kann die Substitution ausschließen, indem er auf dem Aut-idem-Feld ein Kreuz setzt. In Versorgungsverträgen nach 73b bzw. 73c SGB V mit Kennzeichnung rabattierter Arzneimittel in der Verordnungssoftware können Sonderregelungen gelten. In der Apotheke gilt bis auf wenige Ausnahmen (Notfalldienst, Akutversorgung, pharmazeutische Bedenken) bei Nichtausschluss von Aut-idem die Verpflichtung zur Abgabe der rabattierten Arzneimittel der jeweiligen Krankenkasse des Versicherten. Die Aut-idem-Regelung gilt grundsätzlich nur für Präparate, die den Nachweis der Bioäquivalenz (siehe oben) mit dem Originalprodukt in der Regel als Bestandteil der bezugnehmenden Zulassung (§ 24b Abs. 2 Satz 1 AMG) erbracht haben.

Abb. 1.5.1 Entwicklung der Verordnungsvolumina nach definierten Tagesdosen von 1992–2007 [1]



Die Auswahl preisgünstiger Arzneimittel erfolgt durch die Prüfung auf Übereinstimmung der nachfolgend genannten in der Apothekensoftware hinterlegten Kriterien (siehe Rahmenvertrag [3]):

- gleicher Wirkstoff (gemäß § 24b Abs. 2 AMG),
- gleiche Wirkstärke,
- gleiche Packungsgröße (wird z. T. von Herstellern durch unterschiedliche Stückzahlen umgangen),
- gleiche oder austauschbare Darreichungsform (siehe Arzneimittel-Richtlinien, Anlage VII [4]),
- gleicher Indikationsbereich (zurzeit ist dieser Punkt Gegenstand konträrer Auffassungen, siehe unten),
- keine der Ersetzung entgegenstehende betäubungsmittelrechtliche Vorschrift.

Generika haben in Deutschland **eine hohe Qualität.**

Aufgrund der gesetzlichen Regelung in § 129 SGB V sind generische Arzneimittel mit Rabattvertrag gemäß § 130a Abs. 8 SGB V im Aut-idem-Bereich sowohl bei namentlicher als auch bei Wirkstoffverordnung vorrangig abzugeben.

Bei dem kontrovers diskutierten Punkt „gleicher Indikationsbereich“ spricht für einen Austausch – insbesondere wenn nicht alle Indikationen des aus-

Tab. 1.5.1 Grenzen der Aut-idem-Substitution [7–16]

Problematische Patientengruppen/Erkrankungen
› Patienten mit Hör-/Sehstörungen
› Patienten mit sensorischen-/motorischen Einschränkungen (z. B. Rheuma, Gicht, Morbus Parkinson)
› Patienten mit neurologischen/psychischen Krankheiten sowie schwieriger Adhärenz (Depression, Schizophrenie)
› Patienten mit Autoimmun-/Tumorerkrankungen
› Patienten nach Transplantationen
› Patienten mit Schluckproblemen bzw. Sondenapplikation
› Patienten mit Intoleranzen bzw. Allergien auf bestimmte Hilfs-/Zusatzstoffe, z. B. – Intoleranzen auf Gluten, Laktose (die Menge an Laktose als Hilfsstoff in Tabletten/Kapseln ist i. d. R. so niedrig, dass sie bei den allermeisten Patienten mit primärem Laktasemangel keine Symptome hervorrufen kann. Nur in den seltenen Fällen einer ausgeprägten Laktoseintoleranz sollte nach Möglichkeit auf eine laktosefreie Arzneiform ausgewichen werden [bei Fehlen laktosefreier Alternativen: evtl. Arzneimitteleinnahme zum Essen oder gleichzeitige Gabe eines Laktase-Präparats]). – Allergien auf Konservierungsstoffe wie Parabene, Sulfite, Benzylalkohol – enthaltener Alkohol (bei ehemaligen Alkoholikern und Kindern)
› Ältere multimorbide Patienten
› Kinder (Probleme bezüglich Form, Farbe, Größe, Geschmack)
Problematische Applikationsformen
› Pens (Insuline, Interferone, TNF-alpha-Blocker, u. a.)
› Inhalationssysteme (Pulverinhalatoren, Dosieraerosole)
› Transdermalpflaster/TTS (Fentanyl, Buprenorphin, Glyceroltrinitrat, Estradiol u. a.)
› Peroralia: – erhebliche Unterschiede zwischen Multiple-unit-(Pellets-) und Single-unit- bzw. monolithischen Arzneiformen – teilbar bzw. nicht teilbar (bei einer gewünschten Teilung vor der Einnahme kann es zum Austausch gegen eine nicht teilbare Arzneiform kommen. In einer Fragebogenauswertung zu 3158 Arzneimittelfällen [9] kam es in nahezu einem Viertel zur Tablettenteilung. Bei 2 % wurden theoretisch teilbare Tabletten (ohne Bruchrille) und bei ca. 1 % nicht teilbare Tabletten geteilt. – Unterschiede bei modifizierter Freisetzung (z. B. unterschiedliche Dosisintervalle bei Morphin-Retardpräparaten)
Problematische Arzneistoffe (enge therapeutische Breite, „Critical Dose Drugs“)
› Schilddrüsenhormone: TSH-Serumspiegel nach Umstellung aus Studien werden kontrovers diskutiert – nach Levothyroxin-Präparatewechsel wird auf Grund evtl. klinisch relevanter Unterschiede in der Bioverfügbarkeit mitunter ein Labormonitoring empfohlen [9, 10].
› Antiepileptika: Insbesondere bei Umstellungen von mit der retardierten Form eingestellten Epileptikern kann aufgrund von Plasmaspiegelschwankungen ein erhöhtes Anfallsrisiko resultieren [11, 12].
› Immunsuppressiva (insbesondere bei Transplantationen): Bei Präparatewechsel werden aufgrund evtl. klinisch relevanter Unterschiede in der Bioverfügbarkeit lebensbedrohliche bzw. letale Folgen diskutiert; der Einsatz von Generika muss unter engem Monitoring und weiteren Sicherheitsmaßnahmen erfolgen [13,14].
› Antiarrhythmika: Im Zusammenhang mit Umstellungen auf Generika werden Proarrhythmien bis hin zu Todesfällen diskutiert [16].

gewählten Arzneimittels mit dem auszutauschenden Arzneimittel übereinstimmen –, dass für die bezugnehmende Zulassung der obligatorische Beleg der Bioäquivalenz und in Folge der therapeutischen Äquivalenz mit dem Referenzarzneimittel vorliegen muss (siehe auch Stellungnahme der AkdÄ vom 22.7.2009 [5]). Eine kürzlich erschienene EbM-fundierte Auswertung von 47 klinischen Studien im Bereich der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen fand keine Hinweise für ein Nichtvorliegen der therapeutischen Äquivalenz von Generika gegenüber den Originalpräparaten [6].

Bedingt durch Unterschiede in den regulatorischen Prozessen der verschiedenen Zulassungsverfahren (national/europäisch) können auf dem Generikamarkt allerdings absurde Situationen resultieren. So können identische Arzneimittel aus der gleichen Produktion von verschiedenen Firmen als Präparate mit unterschiedlichen Indikationen vertrieben werden. Zur Frage etwaiger haftungsrechtlicher Konsequenzen hat das Bundesgesundheitsministerium (BMG) wiederholt seine Rechtsauffassung klargestellt, dass sich die arzneimittelrechtliche Haftung für die verordnenden Ärzte und die abgebenden Apotheker allein nach dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des Arzneimittels entsprechend dem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse richtet. Danach liegt die verschuldensunabhängige Gefährdungshaftung nach § 84 AMG immer beim Pharmaunternehmen – auch wenn nur eines von zwei wirkstoffgleichen Arzneimitteln die Zulassung für eine bestimmte (Nischen-)Indikation hat.

Eine Präzisierung der rechtlichen Grundlagen zu den Punkten „gleicher Indikationsbereich“ und „gleiche Packungsgröße“ ist dringend erforderlich.

Grenzen des Austauschs

Bedingt durch die Komplexität der verschiedenen Faktoren ist ein genereller Austausch nicht möglich. So können nach Prüfung patientenindividuelle Faktoren sowie biopharmazeutisch und therapeutisch problematische Pharmakotherapien/Arzneistoffe (vor allem Arzneistoffe mit enger therapeutischer Breite, „Critical Dose Drugs“) insbesondere bei Therapieumstellungen einen Aut-idem-Ausschluss notwendig machen (Tab. 1.5.1).

Patientenbeteiligung

Die Einbeziehung der Patienten in den Prozess der Arzneimittelauswahl und Verordnung steigert nachweislich die Adhärenz und sichert somit den Erfolg

einer Therapie mit Generika. Voraussetzung dafür ist die gemeinsame Verständigung auf Behandlungsziele, die Aufklärung über alternative Behandlungsoptionen (auch nicht medikamentöse) sowie verständliche Informationen zu Wirkungsweise, Sicherheit und Risiken einer Arzneimitteltherapie.

Hierzu ein Fallbeispiel aus der Praxis:
Die 73-jährige Patientin Frau W. ist nach einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) aus dem Krankenhaus entlassen worden. Eine arterielle Hypertonie ist seit vielen Jahren bekannt, seit einem Jahr außerdem ein bislang diätetisch eingestellter Diabetes mellitus Typ 2.

Entlassungsmedikation:

› Micardis® (Telmisartan) 40 mg	1–0–0
› Unat® (Torasemid) 10 mg	1–0–0
› Beloc-Zok® (Metoprololsuccinat) 95 mg	1–0–0
› Plavix® (Clopidogrel) 75 mg	1–0–0
› Zocor® (Simvastatin) 20 mg	0–0–1
› Pantozol® (Pantoprazol) 40 mg	1–0–0.

Der Medikamentenplan der Klinik enthält den Zusatz: „Die vorgeschlagenen Arzneimittel können durch wirkstoffgleiche Präparate ersetzt werden." Die Tagestherapiekosten (TTK) betragen für diesen Vorschlag ca. 5 Euro/Tag, also ca. 450 Euro/Quartal. In einem gemeinsamen Gespräch mit Frau W. und deren Tochter wird die Wichtigkeit einer guten Einstellung der arteriellen Hypertonie und die Möglichkeit einer medikamentösen Risikoreduktion weiterer kardiovaskulärer Ereignisse besprochen. Da Frau W. bislang keinerlei Magenprobleme hat, wird der Protonenpumpenhemmer abgesetzt und die Fortsetzung der Therapie mit folgenden generischen Arzneimitteln vereinbart:

› Ramipril 5 mg	1–0–0
› Bisoprolol 5 mg/HCT 12,5 mg	1–0–0
› Acetylsalicylsäure 100 mg	1–0–0
› Simvastatin 40 mg	0–0–½.

Die Reduktion der Medikamentenanzahl auf vier ist vorteilhaft für die Patientin. Die TTK betragen jetzt ca. 0,60 Euro/Tag. Die Therapie entspricht evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Sekundärprävention des Schlaganfalls (vgl. Kapitel 2.1 und 2.2)

Fazit

Die zukünftigen finanziellen Herausforderungen, vor denen unser Gesundheitssystem steht, und die Sicherstellung einer qualitativ hochwertigen Arzneimittelversorgung unserer Patienten verlangen den konsequenten Einsatz kostengünstiger Generika.

Bioidenticals und Biosimilars

Bio*similars* und Bio*identicals* sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel. Während Bio*identicals* in Herstellungsprozess und Struktur mit dem Originalpräparat *identisch* sind, weisen Bio*similars* aufgrund eines abweichenden Herstellungsprozesses nur strukturelle *Ähnlichkeiten* mit dem Originalpräparat auf, verfügen aber über die gleichen pharmakologischen Wirkungen an den jeweiligen Rezeptoren. Bio*similars* sind somit keine „Biogenerika". Die Aut-idem-Substitution von Bio*similars* bzw. Bio*identicals* ist in der Diskussion.

Für die Zulassung von Biosimilars wird nach Ablauf des Patentschutzes nicht nur die Vorlage von Prüfergebnissen der pharmazeutischen Qualität und des Herstellungsprozesses, sondern auch von klinischen und pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen sowie von vergleichenden Studien zum Referenzarzneimittel gefordert. Zudem werden die Hersteller biosimilarer Arzneimittel verpflichtet, Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit (auch bei längerer Anwendung) durchzuführen.

Derzeit sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Varianten von erythropoetin-, wachstumshormon- und filgrastimhaltigen biosimilaren Arzneimitteln europaweit zugelassen. Damit eröffnen sich Möglichkeiten für einen Markt- und Preiswettbewerb bei kostenintensiven Therapieformen, die in den letzten Jahren rasant steigende Verordnungs- und Umsatzraten aufweisen.

Biosimilars können bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie das Original. Erfolgt unter laufender Therapie eine Umstellung vom Original auf das Nachfolgepräparat, sind gegebenenfalls Änderungen der Dosis oder des Dosierungsintervalls zu beachten. Außerdem sollten Patienten in der Umstellungsphase wie bei einer Neueinstellung engmaschig überwacht werden [17].

Literatur

1 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg). Arzneiverordnungsreport 2008. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009
2 Nwakama PE, Haidar SH, Yang YS et al. Generic Drug Products Demonstrate Small Differences in Bioavailability Relative to the Brandname Counterparts: A Review of ANDAs Approved 1996–2005. 12th Annual FDA Science Forum, 2006
3 Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V i.d.F. v. 17.01.2008 zwischen den Spitzenverbänden der Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband e.V.
4 Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie: Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gem. § 129 Abs. 1a SGB V. http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/zur-richtlinie/3/ (letzter Zugriff am 6.8.2009)
5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Austauschbarkeit von wirkstoffgleichen Arzneimitteln vom 22.07.2009 http://www.akdae.de/46/10/20090722.pdf (letzter Zugriff am 6.8.2009)
6 Kesselheim AS et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis. JAMA 300 (2008), 2514–2526
7 DPhG-Statement zur Austauschbarkeit von wirkstoffgleichen Fertigarzneimitteln vom 30.04.2008 http://www.dphg.de/includes/dphg_document.php?id=87 in Verbindung mit dem Leitlinienentwurf „Gute Substitutionspraxis" (GSP), Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft vom 5.3.2002 http://www.dphg.de/lib/dphg_leitlinie01_gsp_02-1.pdf (letzter Zugriff am 6.8.2009)
8 Goebel R et al. Pharmazeutische Bedenken. Tipps für die Praxis. Pharm Ztg 153 (2008), 3612–3614
9 Quinzler R et al. The frequenzy of inappropriate tablet splitting in primary care. Eur J Clin Pharmacol 62 (2006), 1065–1073
10 Dong BJ et al. Bioequivalence of generic and brand-name drugs levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. JAMA 277 (1997), 1205–1213
11 Green WL et al. New questions regarding bioequivalence of levothyroxine preparations: A clinican's response. AAPS J 7 (2005), E54–E58
12 Krämer G et al. Generika in der Epilepsietherapie. Was ist zu beachten? Z Epiletol 19 (2006), 1–5
13 Zachry WM 3rd et al. Case-control analysis of ambulance, emergency room or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. Epilepsia 50 (2009), 493–500
14 Cattaneo D et al. Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers. Transpl Int 18 (2005), 371–378
15 Uber PA et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. J Heart Lung Transplant 28 (2009), 655–660
16 Reiffel JA. Issues in the use of generic antiarrhythmic drugs. Curr Opin Cardiol 16 (2001), 23–29
17 http://www.akdae.de/46/10/20081209.pdf (letzter Zugriff 17.08.09)

Die Verordnung von Generika **mit den Patienten besprechen**

Martin Beyer, Tonia Kazmaier, Petra Kaufmann-Kolle

Patientensicherheit und Medikamentenmanagement

Patientensicherheit und insbesondere die Förderung der Arzneimitteltherapiesicherheit gehören zu den wichtigsten Zielen einer rationalen Pharmakotherapie (vgl. Kapitel 1.1). In diesem Kapitel wird auf Sicherheitsrisiken bei der medikamentösen Behandlung eingegangen und aufgezeigt, wie sich derartige Probleme durch ein verbessertes Medikamentenmanagement vermindern lassen.

Es wird geschätzt, dass in Deutschland **jährlich mehr als 10 000 Patienten** ein schweres oder sogar tödliches unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE) erleiden.

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Pharmakotherapie sind ein großes Sicherheitsproblem in der medizinischen Versorgung. Dabei wird zwischen **unvermeidbaren** (weil unvorhersehbaren) und als **vermeidbar** eingeschätzten unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAEs) unterschieden. Zu den letzteren werden insbesondere die **Medikationsfehler** gezählt.

Dramatische Zahlen

Studien aus dem stationären Bereich berichten von 0,9–6,5 arzneimittelassoziierten schweren oder tödlichen UAEs pro 1000 hospitalisierte Patienten (u. a. [1–3]). Von diesen Ereignissen werden etwa 40–50 % als vermeidbar (vUAE) eingestuft. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung würde somit jährlich eine fünfstellige Zahl von Patienten ein schweres oder tödliches UAE erleiden. Allerdings sind diese Studien aus dem stationären Bereich nicht ohne Weiteres auf den ambulanten Bereich übertragbar.

Studien zur Sicherheit in der ambulanten Versorgung haben arzneimittelassoziierte notfallmäßige Klinikeinweisungen untersucht. Danach (u. a. [2]) war bei etwa 5–10 % aller ungeplanten Krankenhauseinweisungen im internistischen Bereich ein Medikationsproblem zumindest mitursächlich. Im Wesentlichen sind dafür ganz bestimmte Wirkstoffgruppen verantwortlich (Tab. 1.6.1). Nach einer australischen Studie werden etwa 17 % aller Patienten, die wegen eines UAE eingewiesen wurden, im Zeitraum von drei Jahren erneut eingewiesen [4].

Über die Arzneimitteltherapiesicherheit in der hausärztlichen Versorgung gibt es wesentlich weniger Studien, sodass sich hier keine validen Zahlen über UAEs angeben lassen. Im Allgemeinen sind zwar Patienten in der ambulanten Versorgung weniger vulnerabel und die Arzneimitteltherapie ist in der Regel weniger risikobehaftet als im stationären Bereich; da jedoch die Zahl der ambulant versorgten Patienten ungleich höher ist, kann die absolute Zahl der betroffenen Patienten trotz des geringen prozentualen Anteils beträchtlich sein.

Obwohl keine quantitative Aussage möglich ist, liefern hausärztliche Fehlerberichts- und Lernsysteme wie z. B. **www.jeder-fehler-zaehlt.de** wichtige Einblicke in Sicherheitsrisiken und Fehlerquellen. Etwa jeder dritte Bericht enthält ein arzneimittelbezogenes Ereignis und macht Medikationsfehler damit zum häufigsten Fehlertyp in der Hausarztpraxis [6, 7].

Typische, häufiger berichtete Fehlerkonstellationen in der Praxis betreffen z. B.:

- **Mangelnde Übersicht über die Arzneimitteltherapie:** z. B. wegen Missverständnissen zwischen Arzt und Patient, Übersehens von Allergien oder Kontraindikationen, fehlender Übersicht über die aktuelle Medikation (kein Medikationsplan) bzw. nicht verfügbarer Informationen über eine Zusatzmedikation (z. B. OTC-Präparate).

Tab. 1.6.1 Häufig zu Krankenhauseinweisungen führende Medikamente (nach [4], n = 23 254 Fälle)

Systemische Antibiotika (u. a. [Amino-] Penicilline)	9,4 %
NSAR	7,1 %
Antimetabolite, Immunsuppressiva (u.a. Methotrexat)	6,9 %
Antikoagulanzien	6,9 %
Herzglykoside	6,0 %
Antihypertensiva	6,0 %
Opioide	4,9 %
Glukokortikoide	4,7 %
Diuretika	4,4 %

Nach einer ähnlichen Studie aus Dänemark [5] kommen noch hinzu: Mittel zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen sowie Antipsychotika und Anxiolytika.

Zu ergänzen wären ferner Antidiabetika, insbesondere Insulin; dort handelt es sich aber weniger um UAWs, sondern um Therapieentgleisungen.

- **Fehler bei Wiederholungsrezepten:** Erinnerungsfehler, Namensverwechslungen, irrtümliche Verordnung eines bereits abgesetzten Medikaments, Übersehen von Fehlern bei der Rezeptausstellung.
- **Übertragungsfehler:** Auswahl einer falschen Dosierung oder Dosierungsangabe, aber z. B. auch „Verklicken" in der Arzneimittelliste der Praxis-Software.
- **Fehler bei risikoreichen Therapien (z.B. orale Antikoagulation, Methotrexat):** z. B. Lücken in der Therapieüberwachung, fehlende Reaktion auf abweichende Laborwerte, Unkenntnis des Patienten, wann er Auffälligkeiten berichten und worauf er achten muss.

Die genannten Beispiele deuten bereits darauf hin, dass es sich bei der überwiegenden Anzahl von unerwünschten Medikationsereignissen nicht so sehr um Kenntnis- oder Fertigkeitsfehler handelt, sondern vielmehr um Prozessfehler. Zur Erhöhung der Therapiesicherheit kommt es hierbei vor allem auf eine Verbesserung des **Medikamentenmanagements** an.

Analysiert man die Arzneimittelverordnung als Prozess, lassen sich verschiedene Abschnitte unterscheiden, die jeweils spezifische Herausforderungen an die Sicherheit stellen [6].

1. Klärung des medizinischen Problems, die „inhaltliche" Verordnungsentscheidung

Hierzu gehört die korrekte Auswahl des geeigneten Präparats beim individuellen Patienten, um eine sinnvolle und angemessene Therapie zu gewährleisten. Eine häufige Fehlerquelle ist, dass Informationen über den Patienten (z.B. Allergien) nicht bekannt oder im Praxiscomputer nicht übersichtlich aufzufinden sind. Allgemeine Regeln der Pharmakotherapie im Alter (siehe Kapitel 1.1) und bei Multimorbidität (siehe Kapitel 2.16) sind zu berücksichtigen. Medikamente, die für betagte oder hochbetagte Patienten besonders problematisch sein können (siehe Präparate der sog. Beers-Liste [8, 9]), sollten vermieden oder nur unter besonderer Beobachtung verwendet werden.

Eine bisher noch nicht veröffentlichte eigene Studie an multimorbiden Patienten aus verschiedenen Hausarztpraxen zeigt, dass 15 % der älteren Patienten Medikamente der Beers-Liste erhalten (25/169; 1–2/Patient) [10]. Darüber hinaus muss aber auch bei vielen anderen Medikamenten, die nicht auf der Beers-Liste aufgeführt sind, auf Besonderheiten der Zubereitung (Retardierung), geeignete Dosis und Einnahmeintervalle sowie mögliche Interaktionen geachtet werden.

2. Formale Überprüfung der Verordnungsentscheidung

Ist die Entscheidung zur Verordnung eines Präparats getroffen, muss die Richtigkeit der Verordnung in den folgenden Dimensionen überprüft werden:

- Stimmt die Indikation?
- Gibt es Gegenanzeigen oder Anwendungsbeschränkungen bei diesem Patienten?
- Stimmt die Dosierung (z. B. bei Niereninsuffizienz, siehe Kapitel 2.16)?
- Besteht das Risiko einer Wechselwirkung mit einem anderen Medikament des Patienten?

Die sorgfältige Dokumentation in der papiergestützten oder elektronischen Patientenakte ist von besonderer Bedeutung.

3. Übertragung – Rezepterstellung – Dokumentation

Die Auswertung des Fehlerberichtssystems zeigt, dass im Bereich Übertragung – Rezepterstellung – Dokumentation am häufigsten Fehler auftreten. Dazu gehören Übermittlungsfehler (z.B. Hörfehler) und Eingabefehler. Wenn Rezepte nicht unmittelbar auf ärztliche Anordnung erstellt werden (z.B. Wiederholungsrezepte, Rezepte auf Patientenwunsch), ist eine unübersichtliche Dokumentation der aktuell verordneten (oder abgesetzten!) Medikamente eine weitere Fehlerquelle.

Das Unterschreiben des Rezepts durch den Arzt mit begleitender Kontrolle ist eine wichtige Sicherheitsbarriere, die nicht durch Benutzen unterschriebener Blankorezepte oder „Unterschreiben im Vorbeigehen" umgangen werden darf. Eine weitere Sicherheitsbarriere ist die Prüfung durch den Apotheker: Nach eigenen Untersuchungen enthalten etwa 1,1 % hausärztlicher Rezepte formale Fehler, wobei aber nur jeder zehnte dem Patienten schaden kann [11].

4. Ausgabe/Ausführung der Verordnung

Diesen Schritt unternimmt der Patient in der Regel selbst – mit wichtigen Ausnahmen:

- Ausgabe von Ärztemustern,
- Impfungen/Injektionen in der Praxis und
- Verordnungen an Patienten, die in Pflegeheimen leben oder von Pflegediensten bzw. Angehörigen betreut werden.

Diese Situationen erfordern gesonderte Überlegungen zur Therapiesicherheit, insbesondere an

Die meisten Fehler passieren bei Übertragung, Rezepterstellung und Dokumentation.

Rezepte nicht im Vorbeigehen unterschreiben!

Tab. 1.6.2 Medikamente, die regelmäßige Laborkontrollen erfordern (Beispiele)

- ACE-Hemmer/Sartane
- Amiodaron
- Antidepressiva
- Azathioprin
- Carbamazepin, andere Antiepileptika
- Glukokortikoide
- Digitalis
- Diuretika
- Heparin
- Mesalazin, Sulfasalazin
- Neuroleptika
- NSAR (als Dauermedikation)

der Schnittstelle zwischen der Hausarztpraxis und dem Pflegeheim.

5. Fehler im Handlungsbereich des Patienten

Es wird allgemein erwartet, dass Patienten die hausärztlichen Verordnungen informiert, genau und mit „Adhärenz" einnehmen. In der Realität gibt es hier jedoch zahlreiche Fehlerquellen:

- **Der Hausarzt weiß nicht genau, was der Patient zusätzlich an von anderen Ärzten verordneten oder freiverkäuflichen Präparaten einnimmt.**
- **Er kann zudem die Einnahmetreue der von ihm selbst verordneten Arzneimittel nicht einschätzen. In der bereits angeführten Studie unseres Instituts an multimorbiden Patienten gab es immerhin bei 94 % der Patienten mehr oder weniger große Abweichungen zwischen Hausarzt- und Patientenangaben [10, 13].**
- **Verständigungsprobleme zwischen Arzt und Patient (besonders bei nicht muttersprachlichen oder bei intellektuell eingeschränkten Patienten).**
- **Fehleinnahmen aufgrund falscher Erinnerung oder falschen Verständnisses von Arzneimittelinformationen. Dieses Problem hat in letzter Zeit leider stark zugenommen, wenn Patienten in der Apotheke andere Präparate ausgeliefert bekommen als verordnet und von ihnen gewohnt.**
- **Darüber hinaus ist der Patient nicht immer körperlich oder intellektuell dazu in der Lage, das verordnete Arzneimittel in der geeigneten Form anzuwenden.**

Häufige Fehlerquelle: Der Hausarzt weiß nicht, was sein Patient alles einnimmt.

Günstig, aber zeitaufwendig ist es in jedem Fall, wenn den Patienten in der Praxis ein zumindest basales Verständnis dafür, was ihnen verordnet wurde, vermittelt werden kann, ggf. ergänzt durch verständliche schriftliche Informationen (z. B. bei oraler Antikoagulation oder Insulintherapie).

6. Sicherheitsprobleme im Therapiemonitoring/Verlaufsbeobachtung

Hausarztpraxen brauchen Routinen, um bei zahlreichen (Dauer-)Verordnungen das Therapiemonitoring zu sichern. Das gilt nicht nur für engmaschig zu kontrollierende Therapien wie z. B. eine orale Antikoagulation, sondern auch für eine ganze Anzahl wichtiger Mediamente, bei denen in längeren Zeitabständen (vierteljährlich oder jährlich) Laborkontrollen notwendig sind (Beispiele in Tab. 1.6.2). Besonders wichtig ist eine solche Therapieüberwachung ferner, wenn es sich nicht vermeiden lässt, Medikamente mit hohem Wechselwirkungspotenzial zu verordnen (z. B. ACE-Hemmer plus NSAR).

Eine Therapieüberwachung ist vor allem wichtig bei Verordnung von Medikamenten mit Interaktionspotenzial.

7. Fehlerquellen an Schnittstellen

Besonders fehleranfällig ist die Kooperation und Kommunikation an Schnittstellen. Dazu zählen neben anderen Praxen und Pflegeeinrichtungen insbesondere auch die Krankenhäuser. Hier ist nicht nur die Kontinuität der Pharmakotherapie vor, während und nach einem Krankenhausaufenthalt ein großes Problem, sondern auch Wirkstoff- bzw. Präparateumstellungen und Folgeverordnungen können Schwierigkeiten bereiten.

Ein weiteres Problem im Bereich der Arzneimittelsicherheit ist die Pharmakovigilanz, also die rechtzeitige Erkennung von Arzneimittelanwendungsrisiken, besonders bei Risikogruppen. Die amtliche Meldung von UAWs wird noch zu wenig genutzt. Ausführliche Informationen zur Pharmakovigilanz enthält eine Broschüre der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ [14]).

Sicherheit durch Medikamentenmanagement

Diese Übersicht zeigt bereits die Vielzahl von Sicherheitsproblemen, mit denen in der (haus-)ärztlichen Pharmakotherapie gerechnet werden muss. Im Folgenden soll daher dargestellt werden, wie durch Verbesserungen im Medikamentenmanagement auch ein Gewinn an Sicherheit erreicht werden kann. Dieser muss sich v. a. auf bestimmte Risikogruppen richten:

- **Patienten im höheren Alter** sind bereits durch altersphysiologische Veränderungen (s. zusammenfassend Tab. 1.6.3) stärker gefährdet. Hier bedarf es einer besonders sorgfältigen Verordnungsweise und kritischen Indikationsstellung [15].
- **Patienten mit Multimedikation** (siehe Kapitel 2.16).
- **Patienten mit Dauermedikation** (vgl. oben: Therapiemonitoring). In der Praxis sollte eine Routine existieren, in der z. B. festgelegt ist, wie häufig ein Rezept ohne Arztkontakt erneuert werden darf. Dies betrifft oft übrigens auch die sog. Bedarfsmedi-

kation: Der Mehrzahl der von uns befragten Patienten war z. B. nicht klar, wie oft bzw. bis zu welcher Höchstdosis sie Bedarfsmedikamente einnehmen dürfen.

- **Patienten mit unsicherer Adhärenz.**
- **Patienten mit Kommunikationsproblemen oder besonderen Bedürfnissen** (z. B. Multimorbide, Ältere, Heimbewohner, Patienten mit körperlichen Einschränkungen, psychischen Problemen oder Sprach- und Leseschwierigkeiten).
- **Patienten mit (intensiver) Mitbehandlung durch andere Ärzte** sowie **Patienten nach Krankenhausentlassung.**

Eine wichtige Forderung ist, dass für diese Gruppen (eigentlich für alle Patienten!) ein aktueller **Medikationsplan** verfügbar ist, der (mit Einnahmehinweisen) dem Patienten auch mitgegeben werden kann. Leider wird diese Forderung von den Praxissoftware-Systemen noch ganz unterschiedlich unterstützt.

International wird zunehmend auf der Grundlage auch von Studienbelegen dafür plädiert, dass ein **strukturiertes Medikamentengespräch** („Medication Review") vor allem mit Patienten aus den genannten Risikogruppen oder an den Schnittstellen stattfinden und als Teil der ärztlichen Leistung anerkannt werden sollte. Wegen des Zeitaufwands erscheint eine breite Einführung in Deutschland noch utopisch. Sie wird allerdings angesichts von Präparateumstellungen in Folge von Rabattverträgen bzw. der Aut-idem-Regelung zu einer häufig geäußerten Forderung. Praxisteams können Vorschläge zum strukturierten Medikamentengespräch (siehe Kasten) als Anregung nehmen, wie sie das Management bei zumindest besonders gefährdeten Patienten unterstützen können. An dem Vorschlag wird zugleich deutlich, dass medizinische Fachangestellte/

Vorschlag zum strukturierten Medikamentengespräch

- Gemeinsam mit dem Patienten wird für den nächsten Besuch ein strukturiertes Medikamentengespräch vereinbart.
- Der Patient wird aufgefordert, zum nächsten Termin alle (auch die im Rahmen der Selbstmedikation) eingenommenen Präparate mitzubringen.
- Der Patient wird gebeten, im Vorfeld Fragen und Probleme bzgl. seiner Medikation möglichst schriftlich niederzulegen.
- Anhand einer standardisierten Vorgehensweise wird (z. B. von der Arzthelferin/Case-Managerin) erfasst, was eingenommen wird, wie es eingenommen wird und ob es Probleme gibt.
- Gemeinsam mit dem Patienten wird ein aktueller Medikationsplan erstellt. In diesem werden sowohl die vom Hausarzt verordneten als auch die von Fachärzten rezeptierten und die vom Patienten in Selbstmedikation gekauften Medikamente dokumentiert.
- Die erfassten Probleme und der aktuelle Medikationsplan werden an den Arzt weitergeleitet.
- Arzt und Patient erörtern gemeinsam die dokumentierten Probleme und Medikamente.
- Eine daraus resultierende Änderung der Arzneimitteltherapie wird in einem neuen Medikationsplan schriftlich festgehalten, dem Patienten ausgehändigt und in der Patientenakte dokumentiert.

Tab. 1.6.3 Altersphysiologische Veränderungen mit Auswirkungen auf die Pharmakokinetik (eigene Darstellung)

Prozess	Physiologische Veränderungen	Resultierende pharmakokinetische Effekte
Resorption	↑ pH-Wert im Magen ↓ Gastrointestinale Durchblutung ↓ Gastrointestinale Motilität	↓ Verzögerte Resorption ↓ Konzentration säurelabiler Arzneistoffe
Verteilung und Proteinbindung	↑ Körperfett ↓ Körperwasser ↓ Magermasse ↓ Herzleistung ↓ Albumin	↑ Verteilungsvolumen von lipophilen Arzneimitteln ↓ Verteilungsvolumen von hydrophilen Arzneimitteln ↓ Transportkapazität für eiweißgebundene Substanzen
Renale Ausscheidung	↓ Nierenmasse ↓ Renaler Blutfluss ↓ Filtrationsrate ↓ Tubuläre Sekretion	↓ Renale Clearance ↑ Halbwertszeit
Hepatische Metabolisierung	↓ Lebermasse ↓ Enzymaktivität ↓ Durchblutung der Leber	↓ Hepatische Clearance ↑ Halbwertszeit

Das Praxispersonal kann im Medikamentenmanagement wichtige Aufgaben übernehmen.

Tab. 1.6.4 Wichtige Internetadressen zum Thema „Arzneimittelsicherheit“

Thema	Verantwortlich	URL-Adresse/ Titel
Arzneimittelsicherheit (Drug Safety Mail u. v. a. m.)	› Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	› http://www.akdae.de
Fehlerberichts- und Lernsystem für Hausarztpraxen	› Institut für Allgemeinmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main	› http://www.jeder-fehler-zaehlt.de
Patientensicherheit	› Aktionsbündnis Patientensicherheit	› http://www.aktionsbuendnis-patientensicherheit.de
UAW-Berichte	› Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) › arznei-telegramm Netzwerk UAW	› https://humanweb.pei.de/index_form.php?PHPSESSID=6ksp5m67253q07h9a4flr555e5 › http://www.arznei-telegramm.de
Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz	› Universität Heidelberg	› www.dosing.de

Arzthelferinnen hier eine wichtige entlastende Aufgabe wahrnehmen können.

Auf den ersten Blick erscheint diese „aktive“ Medikamentenanamnese anhand der mitgebrachten Medikamente vielleicht zu zeitaufwendig. Aber gerade bei Risikogruppen birgt sie verschiedene Vorteile:

- **Fehler/ Interaktionen können vermieden bzw. schneller erkannt werden.**
- **Eine Priorisierung der einzunehmenden Präparate kann erleichtert und eine Polymedikation evtl. reduziert werden.**
- **Bisher unbekannte Probleme bei der Medikamenteneinnahme können entdeckt werden.**
- **Bei bestehenden Zweifeln an der korrekten Medikamenteneinnahme/-anwendung kann dies anhand der vorliegenden Medikamente direkt besprochen und ggf. überprüft werden (z.B. Inhalator).**
- **Die aktive Beteiligung des Patienten kann sich positiv auf die Adhärenz auswirken.**
- **Die sektorübergreifende Behandlung (Facharzt-Hausarzt; Krankenhaus-Hausarzt) gelingt besser.**

Medikationsplan und strukturiertes Medikamentengespräch sind wichtige Instrumente für das Medikamentenmanagement.

Fazit

Arzneimittelverordnungen gehören zu den häufigsten Entscheidungen/therapeutischen Vorgehensweisen in der Praxis. Sie bergen vielfältige Sicherheits- und Fehlerrisiken. Zum Qualitätsmanagement der Praxis gehört es, hier angemessene Lösungen zu finden. Der Medikationsplan und ggf. das strukturierte Medikamentengespräch sind wichtige Instrumente für das Medikamentenmanagement, das insbesondere bei Risikopatienten von herausragender Bedeutung für eine sichere Pharmakotherapie ist. Einen Überblick über wichtige Internetadressen zum Thema gibt Tab. 1.6.4.

Literatur

1 Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events. Implications for Prevention. The Journal of the American Medical Association 274 (1995), 29–34

2 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA 279 (1998), 1200–1205

3 Schnurrer JU, Frölich JC. Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Internist 44 (2003), 889–895

4 Zhang M, Holman CD, Price SD et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ 338 (2009), 2752

5 Ebbesen J et al. Drug related death in a department of internal medicine. Arch Int Med 161 (2001), 2317–2323

6 Beyer M, Gerlach FM. Medikationsfehler in deutschen Allgemeinpraxen – Eine Forschungsnotiz. Z Allg Med 79 (2003), 332–335

7 Hoffmann B, Beyer M, Rohe J, Gensichen J, Gerlach FM. „Every error counts“: a web-based incident reporting and learning system for general practice. Qual Saf Health Care 17 (2008), 307–312

8 Unangemessene Medikamente bei älteren Patienten: Die Beers-Liste. Der Arzneimittelbrief 39 (2005), 44–45

9 Gerlach FM, Glaeske G, Haubitz M et al. Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. Sondergutachten 2009. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Uebersicht/GA2009-LF.pdf (Langassung) oder http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Uebersicht/Kurzfassung09.pdf (Kurzfassung; letzter Zugriff: 2. 9. 2009)

10 Noch unveröffentlichte Daten, Institut für Allgemeinmedizin, Frankfurt/Main.

11 Krapp W, Beyer M, Rohe J, Gerlach F. Fehlerhafte hausärztliche Rezepte in Apotheken. Vortrag auf dem 38. Kongress der DEGAM, 23–25.9.2004, Potsdam. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 80 (2004), 395

12 Als Beispielfehler mit erheblicher Tragweite aus Jeder-Fehler-Zählt: http://www.jeder-fehler-zaehlt.de/public/report/displaySingleReport.jsp?repID=199 (letzter Zugriff 6.7.2009)

13 Junius-Walker U, Theile G. Die Behandlung chronischer Krankheiten bei alten Menschen – Ausgangslage und Entwicklungsperspektiven. Z Allg Med 83 (2007), 455–460

14 http://www.akdae.de/35/10/69_Pharmakovigilanz_2005_1Auflage.pdf (letzter Zugriff 1.7.2009)

15 Leitliniengruppe Hessen: Leitlinie Geriatrie Teil 1 und 2. 2008. http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/index/deutsch/qualitaetszirkel/index/hessen/view (letzter Zugriff 1.7.2009)

16 Vgl. z.B. National Prescribing Centre. A Guide to Medication Review 2008. http://www.npci.org.uk/medicines_management/review/medireview/library/library_good_practice_guide1.php (letzter Zugriff 10.7.2009)

Joachim Feßler, Joseph Gross, Ingrid Schubert

Hypertonie, KHK, pAVK, Herzinsuffizienz

Zwischen Hypertonie, koronarer Herzkrankheit (KHK), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Herzinsuffizienz und Arrhythmien bestehen nicht nur pathophysiologisch zahlreiche Gemeinsamkeiten, sondern auch in der Pharmakotherapie gibt es viele Überschneidungen. Das vorliegende Kapitel zur „rationalen Pharmakotherapie" von Herz-Kreislauf-Erkrankungen berücksichtigt diese Komplexität.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören nach wie vor zu den führenden Todesursachen [40]. Die Bedeutung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen für die ärztliche Versorgung zeigt sich in den hohen Prävalenzen: So gaben bei einer telefonischen Befragung des Robert Koch-Instituts (2003–2004) jeweils rund 28 % der Frauen und Männer im Alter ab 18 Jahren an, dass ein Arzt bei ihnen die Diagnose „Hypertonie" gestellt habe. Für Angina pectoris lagen diese Angaben für Frauen bei 5,6 % und für Männer bei 8,1 %. Eine Herzinsuffizienz wurde laut dieser Selbstangabe bei 5,6 % der Frauen bzw. 4,3 % der Männer diagnostiziert [15].

Empfehlungen zu wenig umgesetzt

Zugleich gibt es Hinweise auf eine große Varianz im Kenntnisstand von Ärzten bezüglich der Leitlinienempfehlungen zu diesen Erkrankungen [16, 18, 26]. Dies führt zu einer unzureichenden Umsetzung von Behandlungsempfehlungen seitens der Ärzte wie der Patienten [6, 35, 39] und ist mit unbefriedigenden Behandlungsergebnissen verbunden. So bleiben beispielsweise viele Patienten mit Hypertonie unentdeckt und behandelte Hochdruckpatienten erreichen keine ausreichende Blutdrucksenkung und Reduktion ihrer Risikofaktoren.

Die Therapien von Hypertonie, koronarer Herzkrankheit (KHK), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und chronischer Herzinsuffizienz werden im Folgenden gemeinsam dargestellt, weil die relevanten Medikamente bei mehreren dieser Indikationen eingesetzt werden.

Bei der Arzneimittelauswahl* muss der Arzt neben der Indikation und der Beurteilung nach Prognose- und Symptombesserung auch die eventuell bestehenden Komorbiditäten bzw. die Multimedikation des Patienten sowie die Kontraindikationen und Kombinierbarkeit der Substanzen berücksichtigen. Darüber hinaus müssen bei der Festlegung des Therapieregimes mögliche Hindernisse für die Adhärenz auf Seiten der Patienten bedacht werden.

Medikamente allein reichen nicht

Neben der Arzneimitteltherapie haben in der Behandlung aller Herz-Kreislauf-Erkrankungen die allgemeinen nicht medikamentösen Maßnahmen einen hohen Stellenwert, insbesondere zur Beeinflussung der Risikofaktoren wie Zigaretten- und Alkoholkonsum, Bewegungsmangel und Übergewicht. Die Vermittlung dieser der medikamentösen Therapie vorangehenden oder sie begleitenden Maßnahmen erfordert seitens des Arztes eine gute Kenntnis des Patienten und dessen sozialen Umfelds sowie die Bereitschaft zur kontinuierlichen motivierenden Unterstützung [31].

Der Arzt muss seine Patienten und ihr Umfeld kennen.

Bei den hier besprochenen Erkrankungen (insbesondere Herzinfarkt und Herzinsuffizienz) ist außerdem besonders auf die psychische Befindlichkeit des Patienten zu achten und abzuklären, ob eine Depression besteht oder sich entwickelt [14, 27, 34]. Darüber hinaus gibt es bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen spezifische Therapien, die in Absprache und Zusammenarbeit mit Kardiologen/Angiologen durchgeführt werden.

Defizite in der Umsetzung von Therapieempfehlungen bestehen bei Patienten und Ärzten.

* Für die in diesem Kapitel genannten Substanzen liegen zahlreiche Studienergebnisse vor, anhand derer in evidenzbasierten Leitlinien Evidenzbewertungen vorgenommen und entsprechende Empfehlungsgrade für den Versorgungsalltag ausgesprochen werden. In der hier vorliegenden Übersicht wird aus Platzgründen auf diese evidenzbasierten Leitlinien verwiesen, in denen sich die Quellenangaben zu den Originalstudien finden. Die Ausführungen dieses Kapitels beruhen im Wesentlichen auf den hausärztlichen Leitlinien der Leitliniengruppe Hessen zu diesen Erkrankungen. Der auf diesen Leitlinien beruhende Empfehlungsgrad wird in { } angegeben.

Hypertonie

Als Hypertonie bezeichnet man jede die Norm überschreitende anhaltende Steigerung des arteriellen Blutdrucks. Als optimale Werte wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der International Society of Hypertension (ISH) systolisch 120 und diastolisch 80 mmHg festgelegt [36] (Tab. 2.1.1). Im Praxisalltag bestehen Defizite im rechtzeitigen Erkennen einer Hypertonie, in der korrekten Bestimmung der Blutdruckwerte und in der konsequenten Durchführung der Therapie [28].

Auch alte Patienten profitieren von einer antihypertensiven Therapie.

Die Ursache der essenziellen Hypertonie ist bis heute unbekannt. Anhaltend hohe Blutdruckwerte führen zur Aktivierung von endokrinen Systemen und in der Folge zu einer weiteren Erhöhung des Gefäßwiderstandes. Es kommt zu einem Circulus vitiosus. Die Hypertonie ist eine wichtige Ursache der Arteriosklerose mit den möglichen Folgen eines apoplektischen Insults, einer KHK sowie von Herz- und Niereninsuffizienz [36].

Für die (haus-)ärztliche Versorgung stellen sich in der Hypertoniebehandlung folgende Herausforderungen [28]:

Risikosituation des Patienten erheben

- Erforderlich ist eine konsequente Umsetzung von Screeningmaßnahmen zum Auffinden bisher unentdeckter Patienten mit Hypertonie. Damit verbunden ist eine eingehende Basisdiagnostik.
- Wichtig für das Erkennen von „Praxishochdruck" ist die 24-Stunden-Blutdruckmessung. Sie dient außerdem zur Feststellung von fehlenden nächtlichen Absenkungen sowie zur Therapiekontrolle.
- Für die Therapieplanung ist die gesamte Risikokonstellation des Patienten zu beachten, die Therapie (Lebensstiländerung und medikamentöse Behandlung) ist konsequent durchzuführen.
- Auf Risikogruppen ist zu achten, z. B. auf Patienten mit Diabetes oder mit positiver Familienanamnese, auf alte multimorbide Patienten mit Bluthochdruck.
- Anders als früher angenommen haben auch hochbetagte Patienten einen Nutzen von der blutdrucksenkenden Therapie. Wegen des erhöhten Sturzrisikos (Orthostaseprobleme) ist jedoch besondere Vorsicht bei der Einstellung geboten („start low, go slow"), d. h. mit niedriger Dosis beginnen. Der Blutdruck ist immer im Stehen zu kontrollieren [12].
- Problempatienten müssen identifiziert werden: Hierzu zählen z. B. ältere Patienten mit Orthostaseproblemen (RR-Abfall > 15 mmHg nach Aufstehen), Patienten mit Dauermedikation und Interaktionspotenzial (z. B. NSAR) sowie Hochdruckpatienten ohne Krankheitsempfinden.
- Leitliniengerechtes Verhalten der Ärzte ist zu verbessern sowohl hinsichtlich konsequenter Blutdruckmessungen bei neuen Patienten und Risikopatienten, der Therapiekontrolle als auch in Bezug auf die Durchführung von Schulungen bei Patienten und Praxispersonal zur Reduktion von Fehlern bei der Messung.
- Die Adhärenz der Patienten ist zu unterstützen: Bei unzureichendem Therapieerfolg sind die Adhärenz und das Verständnis für die Erkrankung zu klären: Ist der Patient über seine Risikosituation aufgeklärt? Wird das Rezept eingelöst, wird das Arzneimittel eingenommen?
- Patientenschulungen im Hinblick auf nicht medikamentöse Maßnahmen und Selbstmanagement sind wichtig. Dem Patienten ist die Notwendigkeit einer Dauertherapie auch bei subjektiver Beschwerdefreiheit zu erklären.
- Die Dosierungen sind regelmäßig zu überprüfen. In der Dauertherapie der hausärztlichen Patienten empfiehlt sich häufig eine niedrige Dosierung der Diuretika, ACE-Hemmer und Betablocker, um das Nebenwirkungsrisiko geringzuhalten.

Tab. 2.1.1 Klassifikation der Hypertonie (nach [12])

Kategorie		Konventionell gemessene Werte (mmHg) Systolisch		Diastolisch
Optimal		< 120	und	< 80
Normal		120–129	und	80–84
Hochnormal		130–139	und	85–89
Hypertonie	Grad 1	140–159	und	90–99
	Grad 2	160–179	und	100–109
	Grad 3	≥ 180	und	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie		≥ 140	und	< 90

Vorgehen in der Praxis zur Optimierung der Versorgung [28]

1. Schritt: Blutdruck messen

Bei allen Risikopatienten (beispielsweise Patienten mit Diabetes mellitus, Patienten mit positiver Familienanamnese, Patienten mit Fettstoffwechselstörung, adipöse Patienten), bei allen Patienten mit Erstbesuch und bei allen bekannten Patienten mit Hypertonie wird möglichst bei jedem Praxisbesuch der Blutdruck gemessen {C}.

Werden bei bislang nicht bekannten Patienten mit Hypertonie erhöhte Werten festgestellt, ist eine 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM) und/oder das Basisprogramm zur Diagnosestellung durchzuführen.

2. Schritt: Therapieziele vereinbaren

- Patienten über die Erkrankung aufklären und über Lebensstiländerungen sprechen. Hochdruckpass ausstellen.
- Therapieziele und Kontrollintervalle zusammen mit dem Patienten festlegen.
- Zur RR-Selbstmessung anleiten und motivieren.
- Alle Patienten mit Hypertonie unabhängig vom Alter behandeln.
- Entscheidung zur medikamentösen Therapie unter Berücksichtigung der gesamten Risikosituation für kardiovaskuläre Ereignisse des Patienten (z. B. mittels PROCAM-Score) vornehmen.
- Andere Erkrankungen (insbesondere Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, KHK, Diabetes, Niereninsuffizienz) abklären und bei der Arzneimittelauswahl berücksichtigen.
- Bei Hochdruck ohne Begleiterkrankungen empfehlen die internationalen Leitlinien, in der Regel mit einem Thiaziddiuretikum zu beginnen, bei jüngeren Patienten (unter 55 Jahren) mit Tachykardie/Stress evtl. einen Betablocker (z. B. Metoprolol, Bisoprolol) einzusetzen.
- Bei deutlich erhöhten Blutdruckwerten, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass die Blutdruckzielwerte nicht mit einer Monotherapie erreicht werden können, hat sich in der Praxis ein Therapiebeginn mit einer niedrig dosierten Kombinationstherapie bewährt.

3. Schritt: Verlaufskontrolle

- Klären, ob Therapieziel erreicht wurde.
- Wiederholte Motivierung und Schulung zur Selbstmessung.
- Kontrolle der Dokumentation der Blutdruckselbstmessung durch den Arzt.
- Validierung der Selbstmessung durch Parallelmessungen in der Praxis; nur zertifizierte RR-Messgeräte zur Selbstmessung empfehlen. Handgelenksgeräte bergen aus Erfahrung der Hausärzte größere Fehlermöglichkeiten in der Anwendung.
- Weitere Risikofaktoren beim Patienten in regelmäßigen Abständen kontrollieren.
- Bei Bedarf erneute ABDM durchführen.
- **Vorgehen bei Therapieresistenz:**
  Sinkt der Blutdruck trotz gängiger Mehrfachtherapie einschließlich eines Diuretikums, ausreichender Dosis, Ausschluss einer Wirkungsabschwächung durch Interaktion und gesicherter Adhärenz nicht auf höchstens 140/90 mmHg, spricht man von Therapieresistenz. Nur bei ca. 2–5 % der Patienten mit Hypertonie liegt eine Therapieresistenz vor, wobei es sich bei einem Teil um sekundäre Hypertonien handelt, die durch zuvor nicht erkannte Begleiterkrankungen verursacht werden (z. B. Niedrig-Renin-Hypertonie, Hyperaldosteronismus, Schlafapnoe, chronische Nierenerkrankung, Nierenarterienstenose, Phäochromozytom [12]).
  Die Hälfte der „Therapieversager" ist jedoch auf eine unzureichende Arzt-Patient-Kommunikation zurückzuführen. Vorgehen: Adhärenz anhand der Verordnungsabstände überprüfen, nach Nebenwirkungen fragen. Komedikation hinsichtlich Interaktion überprüfen, z. B. NSAR, Kortikoide, Ovulationshemmer, Antidepressiva. Nierenfunktion überprüfen, Begleiterkrankungen (Adipositas, unerkannte Schlafapnoe) beachten, nach Lakritzabusus, Nikotin- und Alkoholgebrauch fragen. Wenn mangelnde Adhärenz und Fehler bei der Blutdruckmessung ausgeschlossen sind, sollte mit wiederholtem ABDM die Therapieresistenz dokumentiert werden. Eine Vorstellung beim Spezialisten wird empfohlen.

Echte Therapieresistenz
ist äußerst selten.

Entscheidung für eine medikamentöse Therapie

Ob und wann eine medikamentöse Therapie der Hypertonie durchgeführt wird, hängt von der Risikokonstellation des Patienten ab. Für die Risikostratifizierung werden die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (wie hoher Blutdruck, Rauchen, Dyslipidämie, Bauchfettleibigkeit, Familienanamnese und Alter), Endorganschäden (z. B. Linksherzhypertrophie, Mikroalbuminurie, reduzierte Kreatininclearance, verminderter Knöchel-Arm-Index), Diabetes mellitus und klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen herangezogen [12].
Zur Einschätzung des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis können die folgenden beiden Instrumente genutzt werden:

- PROCAM-Score,
- arriba-Risikorechner.

Das Gesamtrisiko
des Patienten entscheidet, ob eine Therapie nötig ist.

Der PROCAM-Score (www.chd-taskforce.com) gibt an, wie hoch das Risiko für einen Herzinfarkt in den nächsten zehn Jahren ist. Eine Behandlungsindikation wird bei einem Risiko > 20 % in zehn Jahren gesehen. Der arriba-Rechner erlaubt zusätzlich eine Abschätzung der Effektivität der einzelnen allgemeinen und medikamentösen Maßnahmen (vgl. auch Kapitel 2.18). Er ist geeignet, mit dem Patienten gemeinsam zu besprechen, welche allgemeinen Maßnahmen er umsetzen will und kann ([13], www.arriba-hausarzt.de). Abb. 2.1.1 gibt eine Hilfestellung zu den therapeutischen Maßnahmen in Abhängigkeit vom Blutdruck und dem nach PROCAM ermittelten kardiovaskulären Risiko.

Abb. 2.1.1 Therapieentscheidung nach Risikosituation*

Blutdruck (mmHg)	PROCAM-Risikoscore (%)	Maßnahmen
Noch normal: 130–139/85–89	< 10	NM
	10–20	NM + K
	> 20	NM + PT
Grad 1–2: 140–179/90–109	< 10	NM + K 3–12 Mon. → ⩾ 140–159/90–99 → PT erwägen; < 140/90 → K
	10–20	NM + K ⩾ 3 Mon. → ⩾ 140/90 → PT
	> 20	NM + PT
Grad 3: ⩾ 180/110	< 10	NM + PT
	10-20	NM + PT
	> 20	NM + PT

NM = Nicht medikamentöse Maßnahmen (Lebensstilveränderungen)
PT = Pharmakotherapie (siehe Stufenschema, Abb. 2.1.2)
K = Kontrolle von Blutdruck, Risikofaktoren, Begleit- und Folgeerkrankungen

*Quelle: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie, 2004 [2]

Die Zielwerte, die mit den allgemeinen und den medikamentösen Maßnahmen (siehe unten) erreicht werden sollten, sind in Tab. 2.1.2 zusammengefasst.

KHK und pAVK sind Ergebnis des **Zusammenwirkens** zahlreicher Risikofaktoren.

Stabile Angina pectoris und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Diese sind isoliert oder diffus befallen, der Verlauf ist unterschiedlich progredient. Das Krankheitsbild ist multifaktoriell bedingt. Die pAVK ist die Manifestation der Arteriosklerose vor allem an den Arterien der unteren Extremitäten. Das führende Symptom ist die Claudicatio (analog zur Angina pectoris), deren Lokalisation üblicherweise eine Etage tiefer als die hochgradige Stenose bzw. der Verschluss liegt. Auch unspezifische Schmerzereignisse können durch eine pAVK ausgelöst werden. Zu beachten ist, dass bei Patienten mit Diabetes aufgrund einer Polyneuropathie eine schwere pAVK/KHK symptomarm verlaufen kann. Da die pAVK seltener akut lebensbedrohend ist als die KHK, stehen hier allgemeine Maßnahmen und die Bekämpfung der Risikofaktoren im Vordergrund der Therapie. Die Stadieneinteilung von KHK und pAVK (Tab. 2.1.3 und 2.1.4) richtet sich nach dem Symptom Schmerz.

Tab. 2.1.2 Zielwerte für die Blutdrucktherapie (nach [12])

	Gemessen in der Praxis
Generelles Therapieziel	< 140/90 mmHg
Therapieziel bei	
› KHK, Niereninsuffizienz	< 130/80 mmHg
› Diabetes + Mikroalbuminurie	< 130/80 mmHg
› Proteinurie > 1 g/Tag	< 125/75 mmHg

KHK und pAVK sind das Ergebnis des Zusammenwirkens zahlreicher Risikofaktoren, die nach Diagnosestellung unter Heranziehung einer Risikostratifizierung primär- und sekundärpräventiv therapiert werden. Die Risikostratifizierung bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und asymptomatischer KHK sollte durch den Hausarzt erfolgen. Der Patient sollte bei Diagnosestellung, bei Verschlechterung der Symptomatik und zur jährlichen Verlaufskontrolle (Echokardiografie, Belastungs-EKG) dem Kardiologen vorgestellt werden, wenn diese nicht vom Hausarzt durchgeführt werden kann. Bei Patienten mit Diabetes sind aufgrund des hohen Risikos und der Gefahr der stummen Ischämien die Kontrollintervalle in Abstimmung mit dem Patienten kürzer zu setzen.

Bei Frauen wird die KHK oft zu spät diagnostiziert, u.a. wegen der untypischen Symptomatik bzw. weil die Beschwerden durch die Frauen selbst – aber auch durch Ärzte – nicht entsprechend gedeutet werden. Belastungs-EKG haben bei Frauen häufiger falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse.

Bei der KHK ist zwischen akuten und chronischen Ereignissen zu unterscheiden; auf letztere beziehen sich die weiter unten stehenden Behandlungsempfehlungen.

Interventionelle Verfahren

Die Indikation zu invasiven Maßnahmen hängt individuell vom Schweregrad der Symptomatik ab. In Koordination mit dem Kardiologen/Angiologen soll die Indikation zur Ballondilatation, zur Stentimplantation oder zur Bypass-OP gestellt werden. Die Durchführung interventioneller Maßnahmen ist neben dem Verschlusstyp auch vom allgemeinen Zustand des Patienten abhängig.

Die Notwendigkeit einer invasiven Untersuchung von asymptomatischen KHK-Patienten konnte in der COURAGE-Studie nicht belegt werden [7]. Eine Lebensverlängerung durch invasive Maßnahmen ist bei AVK nicht belegt.

Chronische Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist meist eine Folgeerkrankung der Hypertonie und/oder KHK und geht mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher. Die 1-Jahres-Sterblichkeit von Patienten mit einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III bzw. IV liegt bei etwa 30 %. Darüber hinaus besteht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine erneute stationäre Behandlung.

Die Unterscheidung verschiedener Stadien der Herzinsuffizienz ist eine wichtige Hilfestellung für Therapie, Verlaufskontrolle und Prognose. Die in Tab. 2.1.5 wiedergegebene Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) orientiert sich an der Leistungsfähigkeit der Patienten.

Die Therapie besteht in kausaler Behandlung (z. B. Therapie von Hypertonie, Hyperthyreose, Herzrhythmusstörungen und KHK), Vermeidung aggravierender oder auslösender Faktoren (Infektionen, Vorhofflimmern, NSAR) sowie allgemeinen und medikamentösen Maßnahmen. Bei schwer einstellbarer Herzinsuffizienz sowie akuter Dekompensation sollte auch bei fehlendem Herzgeräusch eine Echokardiografie zum Ausschluss eines Herzvitiums erfolgen.

Allgemeinmaßnahmen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Nicht medikamentöse Maßnahmen bei Hypertonie [28]

Folgende Maßnahmen senken den Blutdruck deutlich:

- Körperliches Training (regelmäßig, z. B. Walking, Wandern, Schwimmen usw. dreimal pro Woche für 30 Minuten als Minimum) {A};
- Alkoholrestriktion (Männer max. 20–30 g, Frauen max. 10–20 g pro Tag reiner Alkohol) {A};
- Gewichtsreduktion (Blutdruck sinkt um ca. 1,5–2,5 mmHg pro kg Gewichtsabnahme) {B};
- Kochsalzbeschränkung (Bedarf: 2–3 g pro Tag, die maximale Aufnahme sollte 6 g nicht überschreiten, Fertiggerichte, Marinaden und Flüssiggewürze meiden) {A};
- kaliumreiche Ernährung (Obst, Gemüse) {A};
- Reduktion von psychosozialem Stress (z. B. durch autogenes Training) {C}.

Patienten mit Hypertonie ist unbedingt zu empfehlen, auf das Rauchen zu verzichten, um das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zu senken {A}.

Tab. 2.1.3 CCS-Klassifikation der stabilen Angina pectoris*

CCS-Grad	Definition	Beispiele
I	Keine Angina bei normaler Belastung, Angina bei sehr hoher oder andauernder Anstrengung	Angina beim Schneeräumen, beim Dauerlauf
II	Geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten	Angina beim schnellen Treppensteigen, beim Bergaufgehen
III	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit	Angina beim An- und Ausziehen, bei längerem langsamen Gehen und bei leichter Hausarbeit
IV**	Angina bei jeder Belastung oder sogar in Ruhe	Angina unterhalb der bei Grad III genannten Belastungen

* Nach Canadian Cardiovascular Society (CCS, zitiert nach [29])
** Die Leitliniengruppe Hessen rät, pektanginöse Beschwerden in Ruhe (CCS-Grad IV) als Zeichen der instabilen Angina pectoris zu werten und entsprechend zu handeln [29].

Tab. 2.1.4 Fontaine-Klassifikation der pAVK (nach [24])

Stadium	Klinik
I	Asymptomatisch
II a	Leichte Claudicatio (Gehstrecke ≥ 200 m)
II b	Moderate bis schwere Claudicatio (Gehstrecke < 200 m)
III	Ruheschmerzen
IV	Ulzeration, Gangrän

Tab. 2.1.5 NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz*

Stadium	Klinik
NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. beim Bergaufgehen oder Treppensteigen.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. beim Gehen in der Ebene.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

* Nach New York Heart Association (NYHA) [21]

Nicht medikamentöse Maßnahmen bei KHK und pAVK [9, 29, 48]

- Absolute Priorität: Aufgeben des Rauchens {A};
- fettarme mediterrane Kost (viel Gemüse, Fisch, pflanzliche Öle, wenig Wurst und Fleisch) {A};
- Gewichtsreduktion {B};

- körperliches Training (mind. 30–45 Minuten Bewegung vier- bis fünfmal pro Woche) {B}, Koronarsportgruppe;
- Reduktion von psychosozialem Stress {C};
- allgemeine Maßnahmen zur Reduktion der Risikofaktoren Hypertonie {A}, Diabetes {B} und Fettstoffwechselstörung {C};
- Pneumokokken- und Grippeimpfung erwägen {C};
- bei pAVK: wie KHK und zusätzlich Gehtraining auf dem Laufband oder im Freien mit dem Ziel, die Gehstrecke täglich zu steigern [45] {A}.

Nicht medikamentöse Maßnahmen bei Herzinsuffizienz [30, 47]

- Gewichtsnormalisierung {C};
- Beseitigung kardiovaskulärer Risikofaktoren einschließlich Alkohol {C} und Nikotin {B} (Alkoholkarenz bei alkoholischer Kardiomyopathie; sonst: Reduktion auf 20–30 g/Tag bei Männern und 10–20 g/Tag bei Frauen);
- salzarme Diät (2–3 g/Tag) {C};
- Flüssigkeitsrestriktion (1–2 l/Tag) {C};
- regelmäßige moderate körperliche Aktivität (Gehen, Radfahren) bei stabiler Herzinsuffizienz, langsam beginnen (5–45 min/Tag) {A};
- tägliche Gewichtskontrolle unter gleichen Bedingungen {C} (bei Zunahme von mehr als 2 kg innerhalb von ein bis drei Tagen und Zunahme der Beinödeme in Absprache mit dem Hausarzt Erhöhung der Diurese);
- Impfung gegen Pneumokokken und Grippe erwägen {C}.

Herzinsuffizienz: **tägliche Gewichtskontrolle** zur Steuerung der Diuretikadosis

Pharmaka zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Patienten mit diesen Erkrankungen sind in der Regel multimorbid. Für den behandelnden und die Therapie koordinierenden (Haus-)Arzt besteht eine Anforderung darin, die Arzneimittelauswahl so zu treffen, dass möglichst viele Indikationen mit wenigen Arzneistoffen abgedeckt werden. Ein Beispiel hierfür ist die Behandlung mit einem Betablocker, der bei Hypertonie, KHK, Herzinsuffizienz und vielleicht auch noch Tremor indiziert ist. Erfolgt die Arzneimittelauswahl konsequent unter dem Aspekt, eine Multimedikation möglichst zu vermeiden bzw. zu minimieren, lässt sich, wie in diesem Kapitel für die Behandlung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen dargestellt, mit den weiter unten angeführten Substanzen unter Berücksichtigung der Komorbidität die Anzahl der insgesamt eingesetzten Arzneistoffe begrenzen (Tab. 2.1.6).

Möglichst **viele Indikationen** mit möglichst **wenig Wirkstoffen** abdecken

Arzneimittel bei Hypertonie, KHK und Herzinsuffizienz [28, 29, 30, 47, 48]

Diuretika

Thiazide: Eine Lebensverlängerung ist bei Hochdruck belegt, bei Herzinsuffizienz wirken sie symptomatisch. Sie gelten in Monotherapie bei Hochdruck als Mittel der ersten Wahl, insbesondere bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz und KHK. Sie werden auch in Kombination mit ACE-Hemmern bzw. Betablockern als Kombinationsmittel der ersten Wahl angesehen. Gabe nur bis zu einem Kreatininwert von 1,8 mg/dl bzw. bis zu einer Kreatininclearance von 30 ml/min.

Schleifendiuretika: Sie sind nicht Mittel der ersten Wahl in der Hochdruckbehandlung, bevorzugt werden sie bei Niereninsuffizienz. Ebenfalls werden sie bei Hyperkaliämie eingesetzt. Bei Herzinsuffizienz wirken sie schneller und stärker als Thiazide und werden bei schweren Formen bevorzugt. Ein klinisch bedeutender Unterschied zwischen Furosemid und Torasemid ist nicht belegt.

ACE-Hemmer

Eine Lebensverlängerung ist bei Hochdruck, KHK und Herzinsuffizienz belegt. Sie gelten in Monotherapie bei Hochdruck als Mittel der ersten Wahl, besonders bei den Komorbiditäten Herzinsuffizienz, Diabetes und KHK. Sie werden auch in Kombination mit Thiaziden bzw. Kalziumantagonisten als Kombinationsmittel der ersten Wahl angesehen. Für die ACE-Hemmer kann ein Klasseneffekt für alle Indikationen angenommen werden.

- **Cave:** Bei erstmaliger Gabe von ACE-Hemmern kann es bei schwerer Herzinsuffizienz zu einem massiven Blutdruckabfall kommen.

Betablocker

Eine Lebensverlängerung ist bei Hypertonie, Herzinsuffizienz und KHK nachgewiesen. Sie wirken auch symptomatisch bei KHK. Sie gelten in Monotherapie bei Hochdruck als Mittel der ersten Wahl, besonders bei den Komorbiditäten Herzinsuffizienz, KHK, Tremor (z.B. idiopathisch oder Morbus Parkinson) und Migräne. Sie werden auch in Kombination mit Thiaziden als Kombinationsmittel der ersten Wahl angesehen.

Bei Herzinsuffizienz wird die Dosis über Wochen einschleichend auftitriert – insbesondere bei Hypotonie. Es kann zunächst zu einer symptomatischen Verschlechterung kommen, die stets gegen die Prognosebesserung abgewogen werden muss.

Tab. 2.1.6 Medikamentenwahl unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen [28]

Medikamentengruppe / Begleiterkrankung	Diuretika Hydrochlorothiazid (HCT), Chlortalidon	Betablocker (fast alle)	ACE-Hemmer (alle)	Kalziumantagonisten (Amlodipin, Nitrendipin)	AT-II-Antagonisten
Keine	++	++	++	+ **	+
Adipositas/Insulin-Resistenz		+	++	+	+
Diabetes		+	++		+
Hyperlipidämie			+	+	+
Hyperurikämie		+	+	+	+
Herzinsuffizienz	++	++	++	(+)[b]	+
Koronare Herzkrankheit	+	++	+		+
Asthma/COPD	+	–/(+)	+	+	+
Arterielle Verschlusskrankheit	+		+[c]	++	+
Niereninsuffizienz	++[e]	+	++[c,d]	+	+[c]
Benigne Prostatahyperplasie[a]			+	+	+
Migräne		++		+	
Morbus Parkinson		++	+	+	+

** Nitrendipin bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie
a Verbliebene Einsatzmöglichkeit für Alphablocker
b Kalziumantagonisten sind z. T. negativ inotrop
c Cave Nierenarterienstenose, bei AVK häufig
d Nicht bei Kreatinin > 3,0 mg/dl bzw. nicht bei Kreatininclearence < 30 ml/min
e Schleifendiuretika (Thiazide bis Kreatinin 2 mg/dl)
++ Medikament der ersten Wahl
+ Gute Alternative
(+) Wird nicht bevorzugt
– Wird nicht empfohlen

Vor Gabe eines ACE-Hemmers auf mögliche Nierenarterienstenose achten!

Betablocker haben bei Herzinsuffizienz und Hochdruck keinen Klasseneffekt. Bei Herzinsuffizienz ist die lebensverlängernde Wirkung für Bisoprolol, Metoprolol und Carvedilol belegt. Bei Hochdruck wird für Atenolol jedoch ein negativer Effekt auf die Prognose beschrieben [10]. Bei KHK dagegen wird ein Klasseneffekt angenommen. Das bedeutet, dass man mit Bisoprolol, Metoprolol oder Carvedilol immer mit einer prognosebessernden Wirkung rechnen kann. Carvedilol kann als nicht kardioselektiver Betablocker die Symptome einer Asthmaerkrankung verschlechtern; bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung sind beta-1-selektive Betablocker vorzuziehen [21].

Kalziumantagonisten

In Monotherapie bei Hochdruck gelten die lang wirkenden Kalziumantagonisten als Mittel der ersten Wahl, insbesondere bei den Komorbiditäten AVK und obstruktive Atemwegserkrankung. Sie werden auch in Kombination mit ACE-Hemmern als Kombinationsmittel der ersten Wahl angesehen.

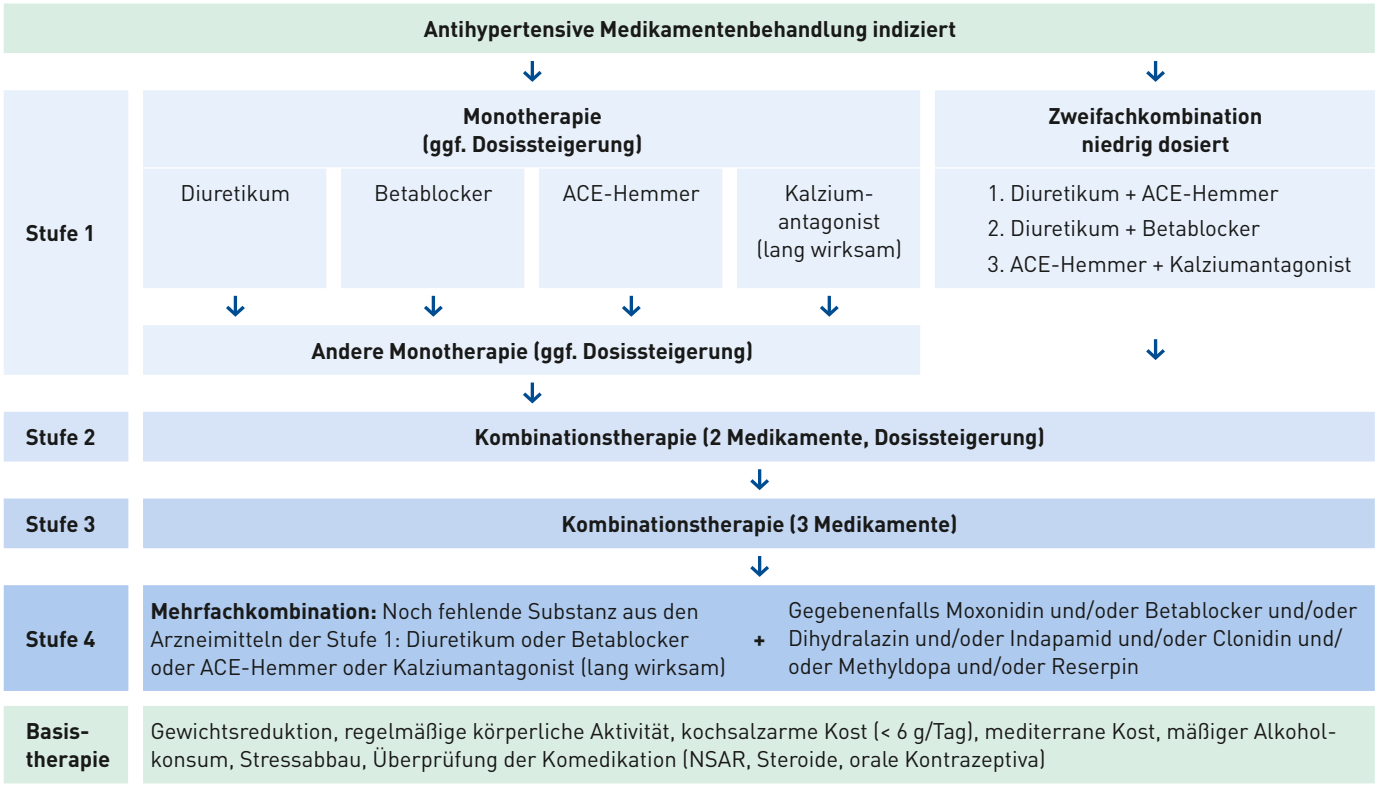
Bei KHK sind sie Mittel der zweiten Wahl zur Frequenzsenkung (Verapamil, Diltiazem), wenn Kontraindikationen für Betablocker bestehen.
Bei Herzinsuffizienz werden sie nicht empfohlen, außer zur Frequenzsenkung bei Tachyarrhythmie, wenn Betablocker kontraindiziert sind.
Schnell freisetzende Formen vom Nifedipin-Typ dürfen bei Hypertonie und stabiler Angina pectoris nur noch eingesetzt werden, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind [1].

Vorsicht mit Betablockern bei Atemwegsobstruktion

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

Eine Lebensverlängerung ist für Hypertonie und Herzinsuffizienz nachgewiesen. Bei Hochdruck werden sie bevorzugt bei der Komorbidität Herzinsuffizienz eingesetzt.
Ein Gruppeneffekt besteht bei Herzinsuffizienz nicht; nachgewiesen ist eine Prognosebesserung für Candesartan, Losartan und Valsartan. Bei KHK liegen keine Studien vor.
Als Antihypertensiva wirken sie nicht besser als ACE-Hemmer. In Kombination mit ACE-Hemmern

Abb. 2.1.2 Stufenschema zur Arzneimittelauswahl bei Hypertonie (nach [12])



bei Hypertonie und Herzinsuffizienz gibt es keine Prognosebesserung, sondern eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie eine Zunahme der Dialysewahrscheinlichkeit und des plötzlichen Herztodes. Aus diesem Grund wird empfohlen, zur Blockade des Renin-Angiotensin-Systems ACE-Hemmer einzusetzen; bei ACE-Hemmerintoleranz (Husten) sind Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten eine Reservemedikation.

Simvastatin und Pravastatin sind in der Sekundärprävention bei KHK wirksam.

Besondere Arzneimittel bei Hypertonie [28, 12]

Reservemedikamente ohne Nachweis einer Prognosebesserung zur Hochdrucktherapie sind: Moxonidin, Alphablocker, Dihydralazin, Indapamid, Clonidin, Alphamethyldopa und Reserpin. Unter Alphablockern ist bei der Komorbidität Herzinsuffizienz mit einer Prognoseverschlechterung zu rechnen. Die Substanzen werden eingesetzt, wenn mit den Mitteln der ersten Wahl und Ausdosierung dieser Mittel sowie nachgewiesener Adhärenz und Abklärung hinsichtlich einer sekundären Hypertonie der Zielblutdruck nicht erreicht wird.

Für die Behandlung bei Hypertonie werden die Arzneimittel gemäß dem Stufenschema in Abb. 2.1.2 ausgewählt.

Besondere Arzneimittel bei KHK [9, 29, 48]

Nitrate und Molsidomin

Für beide gilt, dass sie symptomatisch wirken, jedoch die Prognose nicht verbessern. Sie sind zur Therapie der Angina pectoris geeignet, sollten aber nicht als Langzeittherapie für beschwerdefreie Patienten verwendet werden. Bei Nitraten sollte aufgrund der schnell entstehenden Nitrattoleranz innerhalb von 24 Stunden eine Nitratpause von ca. sechs bis acht Stunden eingehalten werden (z. B. nächtliche Nitratpause). Dies gilt für Mononitrate, Dinitrate und auch für Pentaerythrityltetranitrat. Um Angina-pectoris-Anfälle zu vermeiden, kann diese Zeit mit Molsidomin als NO-Donator überbrückt werden.

CSE-Hemmer (Statine) [22]

Für Simvastatin und Pravastatin ist in der **Sekundärprophylaxe** eine Prognosebesserung nachgewiesen. Der LDL-Zielwert liegt im Bereich von 100 mg/dl*. In der **Primärprophylaxe** hängt der Einsatz von der Gesamtrisikokonstellation des Patienten ab.

* Die Evidenz dafür, dass der Nutzen eines Statins in der Sekundärprävention von der erzielten LDL-Senkung abhängt, ist schwach.

Thrombozytenaggregationshemmer [29, 48]

Bei KHK ohne und mit Infarkt, ohne und mit (beschichtetem oder unbeschichtetem) Stent und bei Z.n. Bypass-OP ist der Goldstandard der Therapie Acetylsalicylsäure (ASS) in der üblichen Dosis von 100 mg/Tag. Clopidogrel ist lediglich indiziert, wenn ASS nicht vertragen wird (z.B. bei Asthma) oder ASS trotz Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer Magenbeschwerden verursacht.

Eine Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel ist vier bis sechs Wochen nach unbeschichteten Stents und zwölf Monate nach beschichteten Stents sowie drei bis zwölf Monate nach akutem Koronarsyndrom unter Berücksichtigung des erhöhten Blutungsrisikos indiziert. Bei Patienten mit Phenprocoumon-Pflicht sollte die Implantation eines beschichteten Stents unterbleiben. Für die AVK konnte in der CAPRIE-Studie eine grenzwertige

Genau prüfen,
wann der Einsatz von Clopidogrel sinnvoll ist

Therapie von Herzrhythmusstörungen

Viele Arten von Herzrhythmusstörungen werden heute nicht mehr wie früher (aufgrund der potenziellen arrhythmogenen Nebenwirkungen) medikamentös behandelt. Viel wichtiger erscheint heute die genauere **Abklärung der Ursache**, um ggf. eine kausale Therapie einleiten zu können. So können Herzrhythmusstörungen z.B. Ausdruck einer KHK, einer Herzinsuffizienz, einer hypertensiven Herzkrankheit, einer Elektrolytstörung oder einer Hyperthyreose sein.

Die **Dokumentation** der Herzrhythmusstörungen ist eine wichtige Aufgabe der hausärztlichen Tätigkeit (Ruhe-EKG im Notfall, Langzeit-EKG und evtl. Belastungs-EKG). Die genaue Diagnostik und die Entscheidung für das weitere Prozedere erfolgen in enger Zusammenarbeit mit dem Kardiologen.

Als mögliche therapeutische Verfahren stehen je nach Art der Herzrhythmusstörungen zur Verfügung: Medikamente mit antiarrhythmischer und/oder bradykardisierender Wirkung, Herzschrittmacher, medikamentöse oder elektrische Kardioversion, implantierbare Defibrillatoren, interventionelle Ablationsverfahren.

Die häufigste relevante Herzrhythmusstörung in der Hausarztpraxis ist das **Vorhofflimmern** (VHF) [2]. Eine Tachyarrhythmie kann zur dekompensierten Herzinsuffizienz führen. Unabhängig von der Herzfrequenz spielt das VHF eine ganz besondere Rolle, da es nicht selten zu arteriellen Embolien (z.B. Hirnembolien) führt (siehe auch Kapitel 2.2, Schlaganfall). Die Indikation zur oralen Antikoagulation richtet sich nach dem Schlaganfallrisiko. Hierzu ist der einfach zu erhebende CHADS2-Score für die Hausarztpraxis gut geeignet (siehe Tabelle im Kasten).

Nach kardiologischer Abklärung wird in Absprache mit dem Patienten überlegt, ob ein **Rhythmisierungsversuch** (elektrisch oder medikamentös) erfolgversprechend erscheint oder ob eine **Frequenzkontrolle** mit Betablocker/Kalziumantagonisten ggf. in Kombination mit einem Digitalispräparat unter Dauer-Antikoagulation sinnvoller wäre. Nach erfolgreicher Kardioversion ohne Rezidiv kann die Antikoagulation nach 6–12 Wochen beendet werden. Eine Herzschrittmacherimplantation bei Bradyarrhythmie ersetzt eine Antikoagulation bei VHF nicht!

Bei fehlender Indikation und/oder bei Kontraindikation für eine Antikoagulation wird ASS meistens in der Dosis von 300 mg/Tag verabreicht.

CHADS2-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern (nach [1])

	Vorliegende Erkrankung/ Merkmal	Bewertung
C (chronic heart failure)	Strukturelle Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz verursacht	1 Punkt
H (hypertension)	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1 Punkt
A (age)	Alter > 75 Jahre	1 Punkt
D (diabetes)	Diabetes mellitus	1 Punkt
S (stroke)	TIA, Apoplex	2 Punkte

Score = 0: Wenn kein Risiko für einen Schlaganfall vorliegt, überwiegt das Risiko einer schweren Blutung durch Vitamin-K-Antagonisten. Es sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS 300 mg/Tag) erfolgen.
Score = 1: Es muss eine individuelle Abwägung im Einzelfall erfolgen (je nach Schwere und Häufigkeit des Vorhofflimmerns, Schwere der Risikofaktoren usw.).
Score > 1: Es sollte eine Antikoagulation mit oralen Antikoagulanzien (Phenprocoumon, INR 2,0–3,0) erfolgen.

Bei nicht lebensbedrohlicher (supraventrikulärer und/oder ventrikulärer) **Extrasystolie** bei einem Patienten, der bereits eine kardiale Medikation benötigt (z.B. wegen einer Hypertonie), wird man ein Mittel vorziehen, das eine gewisse Unterdrückung der Extrasystolie bzw. eine Verlangsamung der Überleitung der Tachykardien mit bewirkt, wie z.B. Betablocker oder evt. ein Kalziumantagonist vom Verapamil-Typ.

Zusammenfassend stehen im Vordergrund eine gute Dokumentation der Herzrhythmusstörungen in der Hausarztpraxis und eine weitere ätiologische Abklärung in Zusammenarbeit mit dem Kardiologen. Die therapeutischen Konsequenzen sind insbesondere aufgrund der möglichen Komplikationen in Absprache mit dem Patienten zu entscheiden.

Literatur

1 Gage BF, Watermann AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 285 (2001), 2864–2870
2 Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Antikoagulation, Konsentierung Version 1.00 vom 08.07.2006 Version 1.06 vom 26.01.2009. http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/antikoagulation_ll.pdf

Prioritäten setzen

Eine zentrale Herausforderung in der hausärztlichen Versorgung insbesondere älterer Patienten, besteht in der Einschränkung der Anzahl der Verordnung unterschiedlicher Wirkstoffe. Die **Priorisierung** der Behandlung ist individuell und gemeinsam mit dem Patienten vorzunehmen, dabei können folgende Leitfragen vor Verordnung bei bestehender Multimedikation [32, 33] hilfreich sein:

- Welche Erkrankung steht im Vordergrund?
- Ist die Therapie kausal oder symptomatisch? Ist eine symptomatische Therapie notwendig?
- Welche Arzneimittelverordnung erfolgte aufgrund einer unerwünschten Wirkung eines anderen Mittels? Cave: Verordnungskaskade: Sind neu auftretende Symptome möglicherweise Folgen einer bestehenden Therapie?
- Welche Interaktionen und Nebenwirkungen sind aufgrund des Alters und der bereits eingenommenen und unentbehrlichen Medikamente zu erwarten?
- Sind alle Arzneimittel aktuell noch indiziert? Auf welches Medikament kann ggf. verzichtet werden?
- Fehlen notwendige Arzneimittel? (Cave: Unterversorgung)
- Welche Arzneimittel nimmt der Patient in Selbstmedikation ein oder erhält sie von anderen Ärzten? Welche davon sind entbehrlich?
- Versteht und akzeptiert der Patient die Verordnung oder muss ein Angehöriger oder Betreuer informiert und ggf. geschult werden?
- Kann der Patient zu aktivierenden nicht medikamentösen Maßnahmen motiviert werden?

Gehtraining
ist im Stadium IIa der pAVK besonders wichtig.

Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS für den kombinierten Endpunkt aus Apoplex, Herzinfarkt und Gefäßtod gezeigt werden. Die einzelnen Endpunkte waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich [17]. Aus diesem Grund kann man bei isolierter AVK (d.h. ohne KHK) eine Behandlung mit Clopidogrel unter Berücksichtigung des Kostenfaktors erwägen.

Besondere Arzneimittel bei AVK [3]

CSE-Hemmer

Für Simvastatin und Pravastatin ist in der **Sekundärprophylaxe** eine Prognosebesserung nachgewiesen [22]. Der LDL-Zielwert liegt im Bereich von 100 mg/dl (vgl. Fußnote Seite 40). In der **Primärprophylaxe** hängt der Einsatz von der Gesamtrisikokonstellation des Patienten ab.

Orale Antikoagulanzien

Sie sind indiziert bei arteriellen Embolien auf der Basis einer absoluten Arrhythmie oder z.T. nach peripheren Bypass-Operationen, insbesondere nach Implantation von kleinkalibrigen Venen-Bypässen.

Naftidrofuryl

In den Studien NCIS und APIEC (zit. nach [3]) konnte eine signifikante Besserung der Gehstrecke innnerhalb eines halben bzw. eines Jahres belegt werden; in den Stadien III und IV konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Eine Lebensverlängerung ist nicht belegt.

Buflomedil, Ginkgo biloba, Vitamin E, Mittel zur Senkung von Homocystein, Knoblauchpräparate

In Studien konnte keine Verlängerung der Gehstrecke belegt werden. Eine Lebensverlängerung ist nicht belegt.

Pentoxifyllin

Sowohl bei oraler als auch bei i.v.-Gabe zeigen die Studien keine durchgehende Verbesserung der Gehstrecke. Eine Lebensverlängerung ist nicht belegt.

Prostaglandininfusionen

Sie sind besonders schweren Fälle vorbehalten (im fachärztlichen Bereich).

Besondere Arzneimittel bei Herzinsuffizienz [30, 47]

Aldosteronantagonisten: Spironolacton, Eplerenon

Eine Lebensverlängerung ist für beide Substanzen belegt, sie wirken auch symptomatisch. Es besteht eine ausgeprägte Hyperkaliämiegefahr. Bei Spironolacton kann es zu einer Gynäkomastie kommen. Der Einsatz bei Herzinsuffizienz erfolgt, wenn mit ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika keine ausreichende Symptomkontrolle möglich ist.

Digitalisglykoside

Eine Prognosebesserung ist nicht belegt. Der Einsatz bei Herzinsuffizienz erfolgt, wenn mit ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und Aldosteronantagonisten keine ausreichende Symptomkontrolle möglich ist. Eine weitere Indikation ist, wenn zusätzlich zur Herzinsuffizienz eine Tachyarrhythmia absoluta vorliegt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten bevorzugt Digitoxin verordnen bzw. Digoxin in reduzierter Dosis.

Herz-Kreislauf-Arzneimittel im Überblick

Tab. 2.1.7 listet häufige wichtige Kontraindikationen und Nebenwirkungen auf. Für eine vollständige Darstellung sowie Hinweise zur Dosierung wird auf die Fachinformationen und pharmakologische Literatur verwiesen.

Tab. 2.1.7 Übersicht zu relevanten Kontraindikationen und häufigen Nebenwirkungen (Auswahl)

	Kontraindikationen/Interaktionspotenzial	Nebenwirkungen
ACE-Hemmer	Angioödem, chronische Niereninsuffizienz mit GFR < 30 ml/min, schwere Hypotonie, Hyperkaliämie, bilaterale Nierenarterienstenose, hämodynamisch bedeutende Aorten- und Mitralklappenstenose, primärer Hyperaldosteronismus, kardiogener Schock, Schwangerschaft	Reizhusten, Elektrolytentgleisung, Hypotonie, Kopfschmerzen, Exanthem, Schwindel, Abdominalschmerzen
AT-II-Antagonisten	Eingeschränkte Nierenfunktion, bilaterale Nierenarterienstenose, Hypokaliämie, schwere Leberfunktionsstörung, Hyperkalzämie, Schwangerschaft	Atemwegsinfektionen, Hyperkaliämie (EKG-Veränderungen), Ödeme, Kopfschmerzen, Schwindel, Magen-Darm-Störung
Betablocker (beta-1-selektive)	AV-Block II. und III. Grades, symptomatische Bradykardie, Hypotonie, schwere chronische obstruktive Lungenerkrankung	Bradykarde Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Schwindel, Potenzstörung, Müdigkeit, kalte Hände und Füße
Kalziumantagonisten (Verapamil/ Diltiazem-Typ)	AV-Block II. Grades (Verapamil, Diltiazem und Gallopamil; entfällt bei implantiertem Schrittmacher), Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflattern/-flimmern bei WPW-Syndrom, Schwangerschaft (außer Verapamil)	Ödeme, Flush, Tachykardie
Digitalisglykoside	Bradykardie, AV-Block II. bis III. Grades, höhergradige SA-Blockierungen, Sick-Sinus-Syndrom (Karotissinussyndrom), WPW-Syndrom, Kammertachykardie, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), höhergradige Aortenstenose, Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hyperkalzämie, terminale Niereninsuffizienz (relative Kontraindikation für Digoxin)	Ventrikuläre Tachykardien, AV-Blockierung; Intoxikation: Verwirrung, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Anorexie, Müdigkeit, Arrhythmien, Sehstörungen
Diuretika		
› Thiazide	Nierenversagen mit Anurie, schwere Hypokaliämie, Hyponatriämie, Leberkoma, Schwangerschaft/Stillzeit	Hypotonie, Elektrolytentgleisung (Kaliumverlust, EKG-Veränderungen), Hyperglykämie, allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Hyperurikämie, Hyperlipidämie
› Schleifendiuretika	Wie Thiazide	
Aldosteronantagonisten	Serumkreatinin > 1,8 mg/dl bzw. Kreatininclearance < 30 ml/min, Anurie, Hyponatriämie, akutes Nierenversagen, Schwangerschaft	Hyperkaliämie, Verschlechterung der Nierenfunktion, Gynäkomastie, Brustschmerzen
› Spironolacton		
Nitrate	Akutes Herz-Kreislauf-Versagen, ausgeprägte Hypotonie, Schock, Kombination mit PDE-5-Hemmern (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil)	Kopfschmerzen
Molsidomin	Akuter Herzinfarkt, Hypotonie, akutes Kreislaufversagen, Schock, Schwangerschaft, Kombination mit PDE-5-Hemmern (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil)	Hypotonie, Kopfschmerzen
CSE-Hemmer	Aktive Lebererkrankung, Cholestase, persistierender Transaminasenanstieg; Schwangerschaft, Stillzeit; Interaktionsrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von potenten Cytochrom-P-450-(CYP3A4)-Inhibitoren, z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Proteaseinhibitoren (gilt nicht für Pravastatin und Fluvastatin, die nur zu einem geringen Teil über CYP3A4 verstoffwechselt werden)	Cave Myopathie/Rhabdomyolyse, gastrointestinale Beschwerden (Obstipation/Diarrhö, Übelkeit), Kopfschmerzen, Juckreiz, Affektionen der Leber und Gallenblase (Transaminasenanstieg möglich)
Thrombozytenaggregationshemmer		
› ASS	Intrazerebrale Blutungen, hämorrhagische Diathese, Magengeschwür, Darmgeschwür, Nierenversagen, Schwangerschaft	Magenbeschwerden, gastrointestinale Blutungen, asthmoide Reaktionen, allergische Hautreaktionen, Störung der Leber- und Nierenfunktion
› Clopidogrel	Augenblutung, akute pathologische Blutung, hämorrhagische Diathese, akute Magen-Darm-Blutung, aktive Magen-Darm-Geschwüre, schwere Leberinsuffizienz, Schwangerschaft	Durchfall, Übelkeit, Dyspepsie, Exanthem, Gelenkschmerzen, Neutropenie, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), Blutungen, Kopfschmerzen, Parästhesien

Häufige problematische Kombinationen

Bei der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die folgenden Kombinationen hinsichtlich unerwünschter Wirkungen (z. B. wirkungsverstärkend oder auch -abschwächend, höheres Risiko für unerwünschte Wirkungen) zu beachten. Diese Patienten bedürfen, falls sich die Kombinationen nicht vermeiden lassen, eines engmaschigen Monitorings.

ASS plus NSAR: Einnahmeabstand von mindestens zwei Stunden einhalten

Probleme mit NSAR/ASS

- NSAR/ASS plus ACE-Hemmer: Die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer ist abgeschwächt (möglicherweise durch die natrium- und wasserretinierende Wirkung der NSAR; z. B. schon ab Dosen von 300 mg ASS). Hier ist der Patient auf ein anderes Schmerzmittel (z. B. Paracetamol, Metamizol) umzustellen bzw. auf die Möglichkeit der Wechselwirkung hinzuweisen (Selbstmedikation mit NSAR/ASS!).
- NSAR plus Diuretika: Abschwächung der Diuretikawirkung.
- ASS plus NSAR: Wirkungsverlust von ASS. Einige NSAR binden reversibel am Thrombozytenrezeptor und blockieren die irreversible Bindung von ASS. Deswegen NSAR mindestens zwei Stunden später einnehmen.

Probleme mit ASS/Clopidogrel

- Clopidogrel plus PPIs: Induktion von Cytochromenzymen, die die Umwandlung des Prodrugs in Clopidogrel hemmen, somit kommt es zum Wirkungsverlust.
- ASS plus Clopidogrel als Dauertherapie: erhöhte Blutungsgefahr.

Engmaschiges Monitoring, wenn sich problematische Kombinationen nicht vermeiden lassen

Probleme mit Phenprocoumon

- Phenprocoumon plus ASS plus Clopidogrel: deutlich erhöhte Blutungsgefahr.
- Phenprocoumon plus ASS als Dauertherapie: erhöhte Blutungsgefahr ohne nachgewiesenen Zusatznutzen.

Probleme mit Antibiotika

- Clarithromycin plus Digoxin: Gefahr der Digitalisintoxikation.
- Makrolidantibiotika kurzzeitig bei bestehender Therapie mit einem CSE-Hemmer: erhöhte Gefahr für Rhabdomyolyse.
- Makrolidantibiotika plus Verapamil: Wirkungsverstärkung der Antibiotika und von Verapamil.

Probleme mit Antidiabetika /Glukokortikoiden

- Orale Antidiabetika/Insulin plus Betablocker: Gefahr verlängerter hypoglykämischer Reaktionen; dennoch profitieren auch Diabetiker mit Herzinsuffizienz von einer Betablockertherapie.

Probleme bei Kombinationen von Herz-Kreislauf-Mitteln

- Diuretika plus Betablocker in der Dauertherapie begünstigen das Auftreten eines Diabetes mellitus [23]: Blutzucker engmaschiger kontrollieren.
- Diuretika plus Herzglykoside: Hypokaliämiegefahr.
- ACE-Hemmer plus Thiazid plus Amilorid oder Triamteren: Hyperkaliämiegefahr.
- ACE-Hemmer plus Spironolacton: Hyperkaliämiegefahr [25].
- Betablocker plus Kalizumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ: Diese Kombination kann zu bedrohlichen Bradykardien führen.

Wichtige Probleme bei Komorbiditäten

Neben Interaktionen sind Therapieprobleme zu beachten, die sich aus vorhandenen Komorbiditäten ergeben. In der (haus-)ärztlichen Versorgung sind dies beispielsweise folgende Situationen:

- Betablocker bei Asthmatikern: Anfallsauslösung.
- Betablocker bei AVK: Können Gehstrecke verkürzen.
- Betablocker bei Diabetikern: Gefahr verlängerter hypoglykämischer Reaktionen; dennoch profitieren auch Diabetiker mit Herzinsuffizienz von einer Betablockertherapie.
- Alphablocker (benigne Prostatahyperplasie) bei Herzinsuffizienz: akute Dekompensation.
- ACE-Hemmer und Reizhusten: Limitierung der ACE-Hemmertherapie, Häufigkeit umstritten, Auftreten oft erst nach Jahren.

Wichtige Probleme in der Therapiedurchführung [28, 29, 30, 47, 48]

Tab. 2.1.8 listet einige in der (haus-)ärztlichen Versorgung relevante Therapieprobleme und entsprechende Vorgehensweisen auf.

Fazit

Die wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren sind bekannt und sollten in einem Konzept der Gesamtrisikostratifizierung in Primär- und Sekundärprophylaxe konsequent angegangen werden. Den Patienten fällt eine Umstellung ihrer Lebensgewohnheiten in der Regel schwer. Hier sind realistische Therapieziele anzustreben, um die Motivation zu stärken. Ebenso bedarf es intensiver Aufklärung und Schulung, bei der die Notwendigkeit einer konsequenten medikamentösen Dauertherapie vermittelt wird. Hierauf sollte großer Wert gelegt und die

Tab. 2.1.8 Besonderheiten und Therapieprobleme

Wirkstoff/Situation	Hinweis
Erstmalige ACE-Hemmergabe	Aufklärung über ausgeprägten Blutdruckabfall bei der ersten Dosis. Bei der Ersteinstellung, insbesondere bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz bzw. niedrigen Ausgangsblutdruckwerten, empfiehlt sich die Behandlung mit niedrigen Dosen (ggf. unter ärztlicher Überwachung).
ACE-Hemmer und Diuretika	Sollte bei bestehender Diuretikumeinnahme ein ACE-Hemmer neu angesetzt werden, ist dies erst nach einer zweitägigen Auslassphase des Diuretikums möglich, weil es sonst initial zu ausgeprägter Hypotonie kommen kann. Dies gilt auch für Kombinationen aus Diuretikum und kaliumsparendem Mittel. Das Diuretikum kann dann zwei Tage nach Beginn der ACE-Hemmertherapie bei Bedarf wieder hinzugegeben werden.
Betablocker	Therapie ist niedrig dosiert zu beginnen unter Überwachung der antianginösen Wirkung und Verträglichkeit. Auch KHK-Patienten mit relativer Kontraindikation für Betablocker (z. B. Asthma bronchiale) haben unter Betablockern eine bessere Prognose. Bei längerer Therapie mit Betablockern kommt es zur Zunahme von Betarezeptoren und vermehrter Noradrenalinfreisetzung. Bei Beendigung der Therapie muss deshalb die Dosierung langsam reduziert werden, weil bei plötzlichem Absetzen mit einem **Reboundeffekt** (Gefahr für das Auslösen eines Angina-pectoris-Anfalls oder Herzinfarkts) gerechnet werden muss.
Acetylsalicylsäure (ASS)	Eine ASS-Resistenz ist zu vermuten, wenn es unter Einnahme von ASS zu einem Reinfarkt bzw. Reapoplex kommt. In einem solchen Fall sollte ASS gegen Clopidogrel ausgewechselt werden. Alle gängigen Labormessungen der ASS-Resistenz sind noch unzuverlässig.
OP bei Patienten unter ASS	ASS bzw. Clopidogrel je nach OP fünf bis zwölf Tage (nach Abstimmung mit dem Operateur) vorher absetzen und evtl. durch niedermolekulares Heparin ersetzen {C}.
Nitrate	Wegen der auch den Patienten bekannten Kontraindikation der Anwendung von Nitraten zusammen mit PDE-5-Hemmern (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) werden Nitrate vom Patienten oftmals ohne Rücksprache mit seinem behandelnden Arzt abgesetzt.
CSE-Hemmer	Vorsicht bei zusätzlicher Einnahme potenter Inhibitoren des CYP3A4 und Reduktion der Statindosis bei gleichzeitiger Zufuhr von: Grapefruitsaft, Ciclosporin, Verapamil, Diltiazem, Fibraten (außer Fenofibrat), Niacin, Danazol, Amiodaron.
Alle Arzneimittel	Sicherstellung der Adhärenz und Therapiesicherheit durch Aufklärung über die Erkrankung, Nutzen der Medikation, gut lesbaren Medikamentenplan, einfaches Therapieregime (möglichst Einmalgabe), regelmäßige Kontrolle aller eingenommenen Arzneimittel (auch OTC).

Therapieadhärenz regelmäßig überprüft werden, weil ASS, Betablocker oder CSE-Hemmer oft einige Monate nach Therapiebeginn weggelassen werden. Die Adhärenz kann durch Patienteninformationen, Medikamentenpläne und einfache Therapieregimes verbessert werden. Nicht zuletzt trägt dazu auch eine Arzneimittelauswahl bei, die Komorbiditäten berücksichtigt und versucht, die Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffe zu begrenzen, und so die Gefahr unerwünschter Ereignisse verringert.

Literatur

1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Calciumantagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ. Dtsch Ärztebl 94 A (1997), 1514
2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. AVP-Sonderheft, Köln, 2004
3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. AVP-Sonderheft 3, Köln, 2004
4 Assmann G, Cullen P, Schultz H. Simple scoring scheme for calculating the risk of coronary events based on the 10-year follow up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation 105 (2002), 310–315
5 Aung PP, Maxwell H, Jepson RG, Price J, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4 Art. No.: CD00123. DOI:10.1002/14651858.CD000123.pub2
6 Baberg HT, Yazar QA, Brechmann T, Grewe P, Kugler J, De Zeeuw J et al. Versorgungsqualität im medikamentösen und präventiven Bereich bei Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit. Med Klin 99 (2004), 1–6
7 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 356 (2007), 1503–1516
8 Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK. Kurzfassung, Version 1.1, Mai 2006
9 Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK. Langfassung, Version 1.2, Juli 2006
10 Carlberg Bo, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in Hypertension. Is it a wise choice? Lancet 364 (2004), 1684–1689
11 Cetin C, Baumgartner I. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). La maladie artérielle occlusive périphérique (MAOP). Schweiz Med. Forum 4 (2004), 216–233

12 Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL – Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Stand. 1. Juni 2008 [http://leitlinien.net/046-001.pdf, letzter Zugriff: 16.2.2009]
13 Donner-Banzhoff N. Poppert U. arriba. Hausärztliche Beratung zur kardiovaskulären Prävention. 4. Auflage Abteilung für Allgemeinmedizin, Rehabilitive und Präventive Medizin. Marburg, 2007
14 Donner-Banzhoff N, Maisel P, Baum E, Dörr C. DEGAM-Leitlinie Nr. 2 Müdigkeit. [http://www.degam.de/leitlinien/LL_muede_netz.pdf; download 16.3.2008]
15 Ellert U, Wirz J, Ziese T. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle). Deskriptiver Ergebnisbericht – Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung. Robert Koch-Institut, Berlin; 2006 [http://www.rki.de/cln_100/nn_199884/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel04,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/gstel04.pdf, letzter Zugriff: 21.11.2006]
16 Flesch M, Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Le PC, Gonzales-Juanatey JR, Van Veldhuisen DJ, Tavazzi L, Poole-Wilson P, Erdmann E. Leitliniengerechte Herzinsuffizienzbehandlung in Deutschland. Ergebnisse der MAHLER-Studie. Dtsch Med Wochenschr 130 (2005), 2191–2197
17 Gent M et al. Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischaemic events. Lancet 348 (1996), 1329–1339
18 Hagemeister J, Schneider CA, Barabas S et al. Hypertension guidelines and their limitations – the impact of physicians' compliance as evaluted by guideline awareness. Journal of Hypertension 19 (2001), 2079–2086
19 Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 94 (2005), 488–509
20 Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 360 (2002), 7–22
21 Hoppe U, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer J.K., Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 94 (2005), 488–509
22 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG. Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin. Version 1.0 vom 15.08.2005 [http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Nutzenbewertung_der_Statine_unter_besonderer_Berucksichtigung_von_Atorvastatin_.pdf, 27.09.2005
23 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) Auftrag A05-09, Version 2.00 vom 09.09.2008 [http://www.iqwig.de/download/A05-09_Vorbericht_Version_2_Antihypertensive_ Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf, letzter Zugriff 20.2.2009]
24 Jäger KH, Asmann-Vesti B, Banyai M, Baumgartner I, Bounameaux, Frauchinger B et al. Schweizer Richtlinien zum Management von PAVK-Patienten in der Grundversorgerpraxis. Schweiz Med Forum 7 (2007), 621–628
25 Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 351 (2004), 543–551
26 Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J 24 (2003), 464–474
27 Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes mellitus. Diabetologie 1 (2006), Suppl 2, S217–S223
28 Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Hypertonie. Version 2.00 vom 31. 05 2006, Update: Version 2.11 vom 05.01.2007. Verfügbar am 12.02.2009 unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/hypertonie_ll.pdf
29 Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Stabile Angina pectoris und KHK. Version 3.00, 11.10.2006, Verfügbar am 12.02.2009 unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/khk_ll.pdf
30 Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Version 3.00, vom 05.06.2006. Update: Version 3.01 vom 20.08.2007. Verfügbar am 12.02.2009 unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/herzinsuffizienz_ll.pdf
31 Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Gesprächsführung. Version 1.00 vom 22.11.2006. Update: Version 1.03 vom 19.03.2008. Verfügbar am 12.02.2009 unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/gespraech_ll.pdf
32 Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Geriatrie – Teil 1: Allgemeine Geriatrie. Version 1.00 vom 05.11.2008. Verfügbar am 12.02.2009 unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/geriatrie1_ll.pdf
33 Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Geriatrie –Teil 2: Spezielle Geriatrie. Version 1.00 vom 10.12.2008. Verfügbar am 12.02.009 unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/geriatrie2_ll.pdf
34 Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Psychosomatik. Version 1.00 vom 09.04.2008. Update: Version 1.01 vom 29.04.2008. Verfügbar am 12.02.009 unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/psychosomatik_ll.pdf
35 Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Völzke H. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland. Dtsch Med Wochenschrift 131 (2006), 2586–2591
36 Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2008
37 National Institute for Clinical Evidence. Hypertension – management of hypertension in adults in primary care. Quick Reference Guide. Clinical Guideline 18. Issuedate August 2004
38 Pitt B for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 348 (2003), 1309–1321
39 Prugger C, Heuschmann PU, Keil U. Epidemiologie der Hypertonie in Deutschland und weltweit. Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen 31 (2006), 287–293
40 Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Berlin, 2006
41 The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007: Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. European Heart Journal 2007. doi: 10.1093/eurheartj/ehm236
42 Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. N Engl J Med 347 (2002), 403–1411
43 Sommerfield T, Price J, Hiatt WR. Omega-3-fatty acids for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4 Art. No.: CD03833. DOI:10.1002/14651858.CD003833.pub3
44 The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 336 (1997), 525–533
45 Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4 Art. No.: CD00990. DOI:10.1002/14651858.CD000990.pub2
46 Willenheimer R, Veldhuisen van DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H et al on behalf of the CIBIS III Investigators. Effects on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 112 (2005), 2426–2435
47 Muth C, Gensichen J, Butzlaff M. DEGAM-Leitlinie Nr. 9, Herzinsuffizienz. omikron publishing/DEGAM 2006. www.degam-leitlinien.de
48 Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U et al. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Chronische KHK", Version 1.8 vom April 2008. www.versorgungsleitlinien.de

Mitglieder der hausärztlichen Leitliniengruppe Hessen:

F. W. Bergert, M. Braun, H. Clarius, K. Ehrenthal, J. Feßler, J. Gross, K. Gundermann, H. Hesse, J. Hintze, U. Hüttner, B. Kluthe, W. LangHeinrich, A. Liesenfeld, E. Luther, R. Pchalek, J. Seffrin, G. Vetter, H.-J. Wolfring, U. Zimmermann

Hans-Christoph Diener

Schlaganfall: Primär- und Sekundärprävention

Schlaganfälle sind die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für permanente Behinderung. Ziel der Primärprävention ist die Vermeidung von zerebralen Ischämien oder transitorischen ischämischen Attacken (TIAs) bei Patienten ohne bisherige zerebrovaskuläre Erkrankung. Ziel der Sekundärprävention ist es, vaskuläre Ereignisse wie erneuten Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulären Tod nach einer TIA oder einem ersten ischämischen Insult zu verhindern.

Die im Folgenden gemachten Angaben beziehen sich weitgehend auf die Leitlinie „Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG; Stand 2008 [3]).

Primärprävention

Arterielle Hypertonie

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie besitzt den höchsten Stellenwert in der Primärprävention des Schlaganfalls. Bereits eine geringe und leicht erreichbare Senkung des systolischen Blutdrucks um 5–6 mmHg führt zu einer 40%igen relativen Risikoreduktion sowohl für zerebrale Ischämien als auch für zerebrale Blutungen. Der Effekt der antihypertensiven Therapie wird für sämtliche Altersklassen – also auch über 80-Jährige – und alle Hypertonieformen – also auch die isolierte systolische Hypertonie – beobachtet.

Als **Minimalziele** gelten

- systolisch < 140 mmHg, diastolisch < 90 mmHg,
- bei Patienten mit Diabetes: < 130 bzw. < 85 mmHg.

Zum Einsatz kommen alle Antihypertensiva. Randomisierte Studien und Metaanalysen weisen allerdings darauf hin, dass Beta- und Alphablocker möglicherweise weniger wirksam sind in der Primärprävention des Schlaganfalls als andere Substanzgruppen. Eine primäre Kombinationstherapie ist der Stufentherapie gleichwertig. Mehr als zwei Drittel aller Patienten benötigen zur Erreichung des Therapieziels antihypertensive Kombinationstherapien. Diätetische Maßnahmen wie kochsalzarme Kost und eine mediterrane Diät können den Blutdruck ebenfalls effizient senken.

Der primärpräventive Effekt einer Blutdrucksenkung gilt für alle Hochdruckformen und Altersklassen.

Rauchen

Rauchen erhöht das Schlaganfallrisiko um den Faktor 2–3. Das Einstellen des Rauchens reduziert das Risiko innerhalb von fünf Jahren auf das Niveau von Nichtrauchern. Raucher benötigen zum Erreichen von Nikotinabstinenz professionelle Hilfe, weil es sich um eine Sucht handelt. Zum Einsatz kommen hier pharmazeutische Nikotinzubereitungen, Antidepressiva wie Bupropion und psychotherapeutisch-psychologische Hilfen im Sinne von Gruppentherapie und Verhaltenstherapie.

Fettstoffwechselstörungen

Während das Risiko von ischämischen Insulten mit dem Cholesterinspiegel korreliert, gibt es keinen Zusammenhang zwischen Cholesterinspiegel und zerebralen Blutungen. Statine senken in der Primärprävention sowohl das Risiko ischämischer Schlaganfälle als auch das Risiko von kardialen Ereignissen. Bei Personen mit **≥ 2 vaskulären Risikofaktoren** und einem **LDL-C > 130 mg/dl sollte**, bei **LDL-C über 160 mg/dl muss** ein Statin eingesetzt werden.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein relevanter, unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle. Große Interventionsstudien zeigten aber keine Risikoreduktion für Schlaganfälle durch aggressive antidiabetische Therapie. Die Gefahr mikrovaskulärer Komplikationen lässt sich allerdings durch eine konsequente Blutzuckereinstellung reduzieren. Von besonderer Bedeutung ist die Behandlung einer gleichzeitig bestehenden Hypertonie (siehe oben) mit ACE-Hemmern oder – bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern – AT_1-Blockern. Wichtig ist auch die nicht medikamentöse Therapie mit regelmäßiger sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme und gesunder Ernährung.

Bei Diabetes ist **konsequente Blutdruckkontrolle** besonders wichtig.

Übergewicht

Übergewicht ist ein eigenständiger Risikofaktor für den Schlaganfall. Übergewicht führt aber auch zu arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen. Bisher gibt es keine Ergebnisse aus randomisierten Studien, die belegen würden, dass eine Gewichtsreduktion zu einer Schlaganfallreduktion führt.

Bewegungsmangel

Sportliche Betätigung hat indirekte Effekte auf das Schlaganfallrisiko durch Modifikation von Blutdruckwerten, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus.

Hyperhomocysteinämie

Erhöhtes Homocystein ist ein eindeutiger Risikofaktor für ischämische Insulte. Die Behandlung erhöhter Homocysteinwerte mit Folsäure und B-Vitaminen reduziert allerdings das Risiko vaskulärer Ereignisse nicht („Laborkosmetik“).

Andere Risikofaktoren

Die Substitution von Geschlechtshormonen nach der Menopause bei Frauen erhöht das Schlaganfallrisiko.

Primärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern

Große randomisierte Studien zeigen bei Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) bei Männern eine signifikante Risikoreduktion für Herzinfarkte, aber nicht für Hirninfarkte, dagegen bei Frauen eine Risikoreduktion für Schlaganfälle, aber keine Reduktion von Hirninfarkten. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass ein nicht unerhebliches Risiko intrazerebraler Blutungen besteht, sodass die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern nur bei Hochrisikopatienten empfohlen wird. Patienten mit Diabetes mellitus profitieren bezüglich der Schlaganfallhäufigkeit nicht von einer Primärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern.

Primärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern: **Frauen reagieren anders als Männer,** Diabetiker profitieren nicht.

Primärprävention bei Vorhofflimmern

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko. Mehrere randomisierte Studien konnten zeigen, dass eine orale Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0 das Risiko im Vergleich zu Plazebo um 70 % senkt. Dies gilt auch für über 75-jährige Patienten mit Vorhofflimmern.

- **Bei Patienten unter 65 Jahren und ohne weitere Risikofaktoren ist das Schlaganfallrisiko so gering, dass keine Indikation für Antithrombotika besteht.**
- **Patienten unter 65 Jahren mit einem Risikofaktor oder Patienten im Alter von 50 bis 65 Jahren ohne Risikofaktoren sollten mit ASS in einer Dosis zwischen 75 und 300 mg/Tag behandelt werden.**
- **Patienten mit hohem Thromboembolierisiko sollten dauerhaft und konsequent orale Antikoagulanzien erhalten.**

Asymptomatische Karotisstenose

Die Karotisendarteriektomie bei hochgradigen asymptomatischen Stenosen der A. carotis interna führt zu einer absoluten Risikoreduktion von 1 % pro Jahr mit einer Number Needed to Treat (NNT) von 100. Besonders profitieren Männer, Patienten unter 65 Jahren und Patienten mit stark erhöhtem Serumcholesterin. Ein therapeutischer Nutzen besteht aber nur, wenn die kombinierte Komplikationsrate aus Schlaganfall und Tod unter 3 % liegt. Für die stentgestützte Ballonangioplastie gibt es bisher keine Daten aus prospektiven randomisierten Studien.

Sekundärprävention

Heute überleben etwa 80–85 % aller Patienten die Akutphase eines ischämischen Insults. Von diesen erleiden 5–20 % im ersten Jahr ein Zweitereignis. Bei TIA ist das Risiko innerhalb der ersten 48 Stunden nach der TIA am höchsten und hängt von der Zahl der Risikofaktoren und der vaskulären Begleiterkrankungen ab.

Hypertonie

Eine konsequente antihypertensive Therapie reduziert das Risiko eines Rezidivinsults. In randomisierten Studien war die Kombination von Perindopril plus Indapamid signifikant wirksamer als Plazebo und Eprosartan wirksamer als Nitrendipin. Ramipril reduzierte bei Patienten mit Schlaganfall vaskuläre Endpunkte, und eine Behandlung mit Telmisartan reduzierte die Häufigkeit vaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Plazebo. Wahrscheinlich sind aber alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam. Dabei ist das Erreichen des Therapieziels wichtiger als die Wahl eines spezifischen Antihypertensivums. Hierbei ist auch eine Modifikation der Lebensgewohnheiten mit regelmäßiger sportlicher Betätigung und gesunder Ernährung besonders wichtig.

Das Erreichen des Blutdruckziels ist wichtiger als die Wahl eines spezifischen Antihypertensivums.

Cholesterin

Bei Patienten mit zerebraler Ischämie und koronarer Herzerkrankung sollte unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins ein Statin eingesetzt

werden. Bei Patienten mit ischämischen TIAs und Schlaganfällen ohne KHK sind 80 mg Atorvastatin signifikant wirksamer als Plazebo. Wahrscheinlich ist aber die Senkung des LDL-Cholesterins wichtiger als der Einsatz eines bestimmten Statins. Bei Patienten mit zerebralen Blutungen führt die Prophylaxe mit einem Statin allerdings zu einem etwas erhöhten Blutungsrisiko.

Diabetes mellitus

Bisher gibt es keine Ergebnisse von randomisierten Studien nach Schlaganfall, die eine aggressive mit einer weniger aggressiven Diabetesbehandlung verglichen haben.

Hyperhomocysteinämie

Die konsequente Behandlung erhöhter Homocysteinwerte mit B-Vitaminen und Folsäure nach Schlaganfall reduziert zwar die entsprechenden Laborwerte, führt aber nicht zu einer signifikanten Reduktion vaskulärer Ereignisse und kann daher nicht empfohlen werden.

Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern

- **Bei Patienten mit fokaler Ischämie sind Thrombozytenfunktionshemmer in der Sekundärprävention in der Lage, weitere ischämische Ereignisse zu reduzieren. Dies gilt für ASS in einer Dosis von 50–150 mg/Tag, die Kombination von ASS (zweimal 25 mg/Tag) plus retardiertes Dipyridamol (zweimal 200 mg/Tag) sowie für Clopidogrel* (75 mg/Tag).**
- **Bei Patienten mit geringem Rezidivrisiko, d. h. mit wenigen Risikofaktoren oder vaskulären Begleiterkrankungen, genügt die Gabe von 100 mg ASS/Tag.**
- **Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko wird die Kombination ASS plus retardiertes Dipyridamol (zweimal täglich 25 bzw. 200 mg/Tag) oder 75 mg Clopidogrel* empfohlen.**

- **Cave:** **ASS Dosierungen > 150 mg/Tag erhöhen das Risiko von Blutungskomplikationen. Die Kombination von ASS und Clopidogrel sollte in der Sekundärprävention des Schlaganfalls vermieden werden, da sie nur unwesentlich wirksamer ist als eine Monotherapie, aber zu mehr Blutungskomplikationen führt. Die einzige Ausnahme sind Patienten mit Stents in Koronargefäßen oder hirnversorgenden Arterien.**

Antikoagulation

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein signifikant erhöhtes Risiko, nach einer TIA oder einem ischämischen Insult einen erneuten Schlaganfall zu erleiden. Daher wird bei diesen Patienten – wenn keine Kontraindikationen bestehen – grundsätzlich eine orale Antikoagulation mit INR-Werten von 2,0–3,0 empfohlen. Bei Kontraindikationen kann in Analogie zur Primärprävention ASS gegeben werden. Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist einer oralen Antikoagulation unterlegen und hat eine ähnlich hohe Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die Kombination von oralen Antikoagulanzien mit ASS bei Patienten nach TIA oder Schlaganfall mit Vorhofflimmern und stabiler koronarer Herzerkrankung sollte vermieden werden, weil diese Kombination vaskuläre Ereignisse nicht verhindert. Gegenüber einer Monotherapie mit Antikoagulanzien ist das Blutungsrisiko signifikant erhöht. Die Antikoagulation ist bei nicht kardiogenen zerebralen Ischämien nicht wirksamer als die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern und sollte daher vermieden werden.

Sekundärprävention:
ASS und Clopidogrel nicht kombinieren – außer bei Stentträgern

Symptomatische Stenosen der A. carotis interna

Bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen sollte eine Endarteriektomie durchgeführt werden. Der Nutzen der Operation nimmt mit dem Stenosegrad zwischen 70 und 95 % zu. Die Operation sollte bei einem nicht behindernden Schlaganfall möglichst rasch nach dem Indexereignis durchgeführt werden, da die Risikoreduktion für eine erneute zerebrale Ischämie in den ersten Wochen besonders hoch ist. Der Nutzen der Operation nimmt deutlich ab bei einem Stenosegrad von 50–70 %, bei subtotalen Stenosen, bei Frauen und wenn die Operation später als zwölf Wochen nach dem Indexereignis erfolgt. Der Nutzen einer Operation ist nur gegeben, wenn die Komplikationsrate unter 6 % liegt.

Die Karotisangioplastie mit Stenting ist noch kein Routineverfahren. Sie ist der operativen Therapie in Bezug auf das periprozedurale Risiko unterlegen, hat aber im Langzeitverlauf eine ähnliche Rate an Rezidivinsulten.

Karotis-OP nach Schlaganfall:
nur bei hochgradigen Stenosen, dann aber möglichst rasch

---

* Hinweis: Clopidogrel ist als **Monotherapie** zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener pAVK **nicht** zulasten der GKV verordnungsfähig. Dies gilt **nicht** für Patienten mit pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzrückbildung innerhalb von weniger als 10 Minuten oder Unverträglichkeit gegenüber ASS, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

Intrakranielle Stenosen

Bei hochgradigen intrakraniellen Stenosen oder Verschlüssen werden Thrombozytenfunktionshemmer empfohlen. Bei einem Rezidivereignis kann eine Stentimplantation in Zentren mit entsprechender neuroradiologischer Erfahrung erwogen werden.

Periinterventionelles Bridging bei Patienten unter oraler Antikoagulation

› **Indikation zum Bridging:**

In Deutschland erhalten rund 700 000 Patienten orale Antikoagulanzien. Die häufigsten Indikationen sind Vorhofflimmern, tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie und mechanische Herzklappen.

Vor Interventionen, z. B. einer Herzkatheteruntersuchung, muss die Einnahme der oralen Antikoagulanzien unterbrochen werden. Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe unten) für eine Thromboembolie benötigen in dieser Phase zur Überbrückung („Bridging") ein Heparin [7].

Unfraktioniertes Heparin (UFH) erfordert eine stationäre Aufnahme und Kontrollen der partiellen Thromboplastinzeit ein- bis zweimal täglich. **Niedermolekulare Heparine** (NMH) haben den Vorteil, dass sie vom Patienten selbst subkutan unter ambulanten Bedingungen angewendet werden können und weniger Labormonitoring erfordern.

› **Cave:**

Allerdings handelt es sich beim Einsatz von **NMH zum Bridging** um eine **Off-Label-Anwendung**, über die der Patient gesondert **aufzuklären** ist.

Kontraindikationen für NMH: schlechte Adhärenz, Körpergewicht > 150 kg, schwere Hepatopathie, GFR < 30 ml/min.

› **Risikoabschätzung (= jährliche Inzidenz einer Thromboembolie ohne Antikoagulation):**

Niedrig (< 4 %):
- Vorhofflimmern ohne Risikofaktoren
- Tiefe Beinvenenthrombose vor mehr als drei Monaten ohne Risikofaktoren
- Kardiomyopathie ohne Vorhofflimmern

Mäßig (4–7 %):
- Mechanischer Aortenklappenersatz
- Vorhofflimmern, Alter > 65 oder Alter < 65 plus Risikofaktor (Diabetes, arterielle Hypertonie, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- Tiefe Beinvenenthrombose vor weniger als drei Monaten ohne Risikofaktoren

Hoch (> 7 %):
- Mechanischer Mitralklappenersatz
- Mechanischer Aortenklappenersatz mit Z. n. Thromboembolie, Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz
- Tiefe Beinvenenthrombose bei rezidivierender Thromboembolie, maligner Grunderkrankung oder Parese der Beine
- Vorhofflimmern mit Z. n. transitorischer ischämischer Attacke (TIA)/Schlaganfall, Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion, Mitralstenose bei Alter > 75 Jahren mit Diabetes oder arterieller Hypertonie
- Thrombophilie

› **Praktische Durchführung:**
- Orale Antikoagulanzien vier bis sieben Tage vor der Intervention absetzen, INR kontrollieren
- Wenn INR < 2,0, Gabe eines NMH
- Letzte Gabe des NMH am Abend vor der Intervention
- INR-Kontrolle vor der Intervention
- Ab Tag 1 nach der Intervention: Gabe eines NMH (wie oben)
- Wiederbeginn der oralen Antikoagulation am 1. Tag nach der Intervention
- Absetzen des NMH ab einer INR > 2,0 über mindestens zwei Tage

Sekundärprävention bei offenem Foramen ovale

Bei Patienten mit unkompliziertem offenen Foramen ovale und erstem zerebralen ischämischen Ereignis erfolgt eine Prophylaxe mit ASS. Besteht ein offenes Foramen ovale mit ausgeprägtem spontanen Crossflow und einem Vorhofseptumaneurysma, wird eine orale Antikoagulation oder ein interventioneller Schirmchenverschluss empfohlen.

Fazit

Die wichtigsten Risikofaktoren für einen ersten oder erneuten Schlaganfall sind bekannt. Die Prophylaxe nach einer TIA oder einem ischämischen Insult orientiert sich an der Pathophysiologie (Makroangiopathie, kardiale Embolie quelle, Mikroangiopathie). Eine konsequente Behandlung der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen könnte theoretisch das Schlaganfallrisiko um 40–70 % senken!

Literatur

1 Diener HC, Hacke W, Forsting M (Hrsg). Schlaganfall. Thieme, Stuttgart, 2004
2 Ringelstein EB, Nabavi DN. Der ischämische Schlaganfall. Kohlhammer, Stuttgart, 2007
3 Diener HC, Aichner F, Bode C et al. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Kommission Leitlinien der DGN, Diener HC, Putzki N et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 261–287. Thieme, Stuttgart, 2008
4 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 25 (2008), 457–507
5 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 8 (2006), 651–745
6 Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Circulation 113 (2006), e409–e449
7 Bauersachs RM, Schellong S, Haas S et al. Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. Dtsch Arztebl 104 (2007), A 1237–1244

Dieter Ukena, Wilhelm Niebling

Erkrankungen von Lungen und Atemwegen

Gegenstand dieses Kapitels sind die obstruktiven Ventilationsstörungen Asthma und COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) sowie Infektionen der Atemwege und des Lungenparenchyms. Es stützt sich im Wesentlichen auf die Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) „Asthma" bzw. „COPD", die Global Initiative for Asthma (GINA), die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) sowie die S3-Leitlinie (Infektionen) verschiedener deutscher Fachgesellschaften [1–7].

Asthma und COPD

Asthma und COPD sind weltweit die häufigsten und sozioökonomisch bedeutsamsten Lungenkrankheiten. Von Asthma sind ungefähr 10 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen betroffen [8]. Die von der WHO initiierte Prävalenzstudie BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) ergab im Großraum Hannover bei über 13 % der über 40-jährigen Patienten eine pathologische Lungenfunktion im Sinne einer COPD [9]. Die Prävalenz der COPD bei Erwachsenen wird in Deutschland auf 10–15 % geschätzt [4].

Pathophysiologie

Die COPD ist hauptsächlich durch eine neutrophile Entzündung mit Aktivierung von Makrophagen gekennzeichnet; eine besondere Rolle spielen Mediatoren wie Interleukin-(IL-)8 und Tumornekrosefaktor-(TNF-)alpha. Dagegen spielen insbesondere beim allergischen Asthma eosinophile Granulozyten und Mastzellen sowie im Bereich der Mediatoren IL-4, IL-5 und IL-13 eine besondere Rolle. Bei einigen Patienten mit chronischer Atemwegsobstruktion ist keine eindeutige Differenzierung zwischen Asthma und COPD möglich. In diesen Fällen sollte die Behandlung wie bei Asthma erfolgen.

Therapieziele

Das Ziel der **Asthmatherapie** besteht darin, den Status eines „kontrollierten Asthmas" zu erreichen [2–3]. Die moderne Asthmatherapie orientiert sich nicht mehr (nur) am Schweregrad des Asthmas (z. B. FEV_1- oder PEF-Wert), sondern am Ausmaß der erreichten Asthmakontrolle (Tab. 2.3.1).

Der entscheidende Endpunkt des Asthmamanagements ist das Erreichen der bestmöglichen gesund-

Therapieziel bei Asthma ist ein **„kontrolliertes" Asthma.**

Tab. 2.3.1 Schweregradeinteilung gemäß der erreichten Asthmakontrolle (nach [2])

Kriterium	Kontrolliert (= alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliert (= ein oder zwei Kriterien in einer Woche erfüllt)	Unkontrolliert
› Symptome tagsüber	Keine oder < 2 x pro Woche	> 2 x pro Woche	Drei oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas" in einer Woche erfüllt
› Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	Keine	Irgendeine	
› Nächtliche Symptome/ Erwachen	Keine(s)	Irgendeine(s)	
› Einsatz einer Bedarfsmedikation/Notfallbehandlung	Keine(r) oder < 2 x pro Woche	> 2 x pro Woche	
› Lungenfunktion (PEF oder FEV_1)	Normal	< 80 % des Sollwerts (FEV_1) oder des persönlichen Bestwerts (PEF)	
› Exazerbation*	Keine	Eine oder mehrere pro Jahr	Eine pro Woche

* Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma";
FEV_1 = Forciert ausgeatmetes Volumen in der ersten Sekunde (1-Sekunden-Kapazität); PEF = Peak Expiratory Flow (exspiratorischer Spitzenfluss)

heits- und asthmabezogenen Lebensqualität. Diese beinhaltet z. B.

- keine Beeinträchtigung der physischen, psychischen und geistigen Entwicklung im Kindes- und Jugendalter,
- keine Symptome und keine Asthmaanfälle,
- normale oder bestmögliche körperliche und soziale Aktivitäten im alltäglichen Leben sowie
- bestmögliche Lungenfunktion.

Zum erfolgreichen Asthmamanagement gehören weiterhin die Vermeidung therapiebedingter unerwünschter Wirkungen und schließlich auch die Reduktion der Asthmaletalität.

Medikamente können die Progression einer COPD nicht aufhalten.

Die Ziele der **Therapie bei COPD** sind:

- Symptomlinderung (z. B. Husten, Auswurf, Luftnot),
- Steigerung der körperlichen Belastbarkeit,
- Steigerung der Lebensqualität sowie
- Vorbeugung von Exazerbationen und Komplikationen.

Für die in der COPD derzeit eingesetzten Pharmaka sind weder eine Besserung der Prognose im Sinne einer Verminderung der Krankheitsprogression noch eine Reduktion der COPD-bedingten Letalität nachgewiesen worden.

Die COPD wird entsprechend GOLD [5–6] nach dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion (FEV_1 bzw. Quotient aus FEV_1 und FVC) in vier Schweregrade eingeteilt (Tab. 2.3.2).

Eine neue multidimensionale Schweregradeinteilung (BODE-Index, Tab. 2.3.3) charakterisiert die krankheitsbedingte Beeinträchtigung des Patienten besser als der FEV_1-Wert allein. **BODE** steht für: **B**ody-Mass-Index; FEV_1-Einschränkung (**O**, obstruction); **D**yspnoeempfinden; Belastbarkeit (**E**, exercise capacity). Die BODE-Scorebereiche (Quartilen) 0–2, 3–4, 5–6 und 7–10 korrelieren besser mit der Gesamtmortalität und mit der COPD-bedingten Letalität als der FEV_1-Wert [10].

Tab. 2.3.2 Schweregrade bei COPD [5, 6])

Stadium	Charakteristika
I: leicht	› FEV_1/FVC < 70 % › FEV_1 > 80 % des Sollwerts
II: mittelgradig	› FEV_1/FVC < 70 % › 50 % < FEV_1 < 80 % des Sollwerts
III: schwer	› FEV_1/FVC < 70 % › 30 % < FEV_1 < 50 % des Sollwerts
IV: sehr schwer	› FEV_1/FVC < 70 % › FEV_1 < 30 % des Sollwerts oder respiratorische Insuffizienz

FEV_1: gemessen nach Bronchodilatation; FVC = forcierte Vitalkapazität

Tab. 2.3.3 BODE-Index bei COPD [10])

	Punkte auf der BODE-Skala*			
Parameter	**0**	**1**	**2**	**3**
FEV_1 (% des Sollwerts)	> 65	50–64	36–49	< 35
6-Minuten-Gehstrecke (m)	> 350	250–349	150–249	< 149
MRC-Dyspnoe (Stufe)**	0–1	2	3	4
Body-Mass-Index (kg/m²)	> 21	< 21	< 21	< 21

* Addition der Punkte für jeden Parameter ergibt den BODE-Score.

** Dyspnoe wird mithilfe des modifizierten MRC-(Medical Research Council)-Scores gemessen: 0 = keine Atemnot; 1 = Atemnot bei schwerer Belastung; 2 = Atemnot bei leichter Belastung; 3 = zu atemlos, das Haus/die Wohnung zu verlassen und atemlos beim An- und Ausziehen.

Pharmaka bei Asthma und COPD

Die zur Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen eingesetzten Medikamente können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- Medikamente mit bronchodilatatorischer Wirkung (Tab. 2.3.4) und
- Medikamente mit antiinflammatorischer Wirkung (Tab. 2.3.5).

Eine andere Einteilung berücksichtigt die Einsatzmöglichkeiten als **Bedarfsmedikament** und als Medikament zur **Dauertherapie**.

Asthma

Die inhalativen kurz wirkenden Beta-2-Sympathomimetika („Short-Acting Beta-2-Agonists", SABA) werden zur akuten symptomatischen Therapie bei Asthma eingesetzt. Die inhalativen Kortikosteroide (ICS) in ihren unterschiedlichen Dosisbereichen (Tab. 2.3.6) werden zur Dauer- bzw. zur Langzeittherapie bei Asthma eingesetzt.

ICS sind die Basis der Dauertherapie bei Asthma. Sie können mit inhalativen lang wirkenden Beta-2-Sympathomimetika („Long-Acting Beta-2-Agonists", LABA) kombiniert werden.

Anticholinergika spielen in der Langzeittherapie des Asthmas aufgrund ihrer geringeren Wirksamkeit verglichen mit Beta-2-Sympathomimetika keine Rolle. Aufgrund unzureichender Wirksamkeit haben auch Cromoglicinsäure (Dinatriumcromoglicat [DNCG]) und Antihistaminika keine Bedeutung.

COPD

Bei COPD werden die inhalativen lang wirkenden Bronchodilatatoren wie Tiotropiumbromid oder Formoterol bzw. Salmeterol ab Schweregrad II für

Tab. 2.3.4 Bronchodilatatoren

Substanz (in Klammern: Einzeldosis Dosieraerosol; Pulverinhalator)	Wichtige unerwünschte Wirkungen (UAWs)
Inhalative kurz wirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA) › Fenoterol (100–200 µg) › Salbutamol (100–200 µg) › Terbutalin (500 µg)	Feinschlägiger Skelettmuskeltremor, Unruhe, Tachykardie, Herzpalpitationen Vor allem bei parenteraler Gabe oder in hoher Dosis: Hypokaliämie, Muskelkrämpfe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen
Inhalative lang wirkende Beta-2-Sympathomimetika (LABA) › Formoterol (6–12 µg) › Salmeterol (25 µg; 50 µg)	Wie kurz wirksame Medikamente; zusätzlich: Toleranzentwicklung des bronchoprotektiven Effekts gegenüber bronchokonstriktorischen Stimuli (bei erhaltenen bronchodilatierenden Eigenschaften); in der Langzeittherapie des Asthmas nur bei gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden (in der Regel ICS)
Anticholinergika › Ipratropiumbromid (kurz wirkend) (20 µg; 200 µg) › Tiotropiumbromid (lang wirkend) (5 µg; 18 µg)	Husten, paradoxer Bronchospasmus, Mundtrockenheit, Anstieg der Herzfrequenz (Herzrhythmusstörungen in sehr hoher Dosierung) › **Cave:** Glaukomneigung, Miktionsstörungen
Inhalatives kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum (SABA) plus Anticholinergikum als fixe Kombination: › Fenoterol plus Ipratropiumbromid (50 µg + 20 µg)	Siehe oben bei SABA und Anticholinergika
Theophyllin › kurz wirkend: Tropfen oder Lösung = Präparate mit rascher Wirkstofffreisetzung › lang wirkend: Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardpräparate) (Ladungsdosis: 0,5 mg/kg KG; Erhaltungsdosis: 10–12 mg/kg KG)	Abhängig von der Serumkonzentration: gastrointestinale Störungen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Tachykardie, verstärkte Diurese, Unruhe, Schlafstörungen, Erregungszustände Bei Serumkonzentrationen >25 mg/l: Krampfanfälle, gastrointestinale Blutungen, ventrikuläre Arrhythmien, Blutdruckabfall
Orale Beta-2-Sympathomimetika (Tabletten) (in Abhängigkeit u. a. von der Galenik kurz oder lang wirkend) › Bambuterol (10 mg) › Clenbuterol (0,02 mg) › Salbutamol (2 mg; 4 mg; 8 mg) › Terbutalin (2,5 mg; 7,5 mg)	Feinschlägiger Skelettmuskeltremor, Unruhe, Tachykardie, Herzpalpitationen Vor allem bei parenteraler Gabe oder in hoher Dosis: Hypokaliämie, Muskelkrämpfe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen; verglichen mit der inhalativen Applikation deutlich mehr UAWs

SABA = Short-Acting Beta-2-Agonist; LABA = Long-Acting Beta-2-Agonist
Die als SABA klassifizierten Beta-2-Sympathomimetika und Formoterol werden auch als RABA = Rapid-Acting Beta-2-Agonist bezeichnet.

Tab. 2.3.5 Antinflammatorisch wirkende Medikamente und Antikörper

Substanz	Wichtige unerwünschte Wirkungen (UAWs)
Inhalative Kortikosteroide (ICS) (Substanzen siehe Tab. 2.3.6)	Lokal: oropharyngeale Candidiasis, Heiserkeit Systemisch (in Abhängigkeit von der Dosis und nach lang dauernder Gabe): Osteoporose, Katarakt, Glaukom, Verzögerung des Wachstums im Kindesalter, Suppression der Nebennierenrindenfunktion
Leukotrienrezeptorantagonist › Montelukast (Tablette 10 mg)	Abdominelle Beschwerden, Kopfschmerzen; Beziehung zum Churg-Strauss-Syndrom nicht eindeutig, deshalb Vorsicht bei Dosisreduktion systemischer Glukokortikosteroide
Fixe Kombination ICS/LABA › Formoterol/Budesonid (80 µg/4,5 µg; 160 µg/4,5 µg; 320 µg/4,5 µg) › Formoterol/Beclometason (4,5 µg/100 µg) › Salmeterol/Fluticason (50 µg/100 µg; 50 µg/250 µg; 50 µg/500 µg)	Siehe oben in dieser Tabelle die Angaben bei **inhalativen Kortikosteroiden (ICS)** sowie die Angaben zu **inhalativen lang wirkenden Beta-2-Sympathomimetika (LABA)** in Tab. 2.3.4
Systemische Kortikosteroide	Cushing-Syndrom, Osteoporose, Myopathie, Glaukom, Katarakt, endokrines Psychosyndrom, Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellage, Natriumretention, Hypertonie, Nebennierenrindenatrophie, erhöhte Infektanfälligkeit
Monoklonaler IgE-Antikörper › Omalizumab (Dosis nach Körpergewicht und IgE-Konzentration im Serum; max. 753 mg i.v. alle 2 Wochen)	Lokale Reaktionen an der subkutanen Injektionsstelle, Kopfschmerzen; Anaphylaktische Reaktion möglich

Tab. 2.3.6 Tagesdosen inhalativer Kortikosteroide (ICS)

Substanz	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
› Beclometason	200–500 µg	> 500–1000 µg	> 1000–2000 µg
› Budesonid	200–400 µg	> 400–800 µg	> 800–1600 µg
› Ciclesonid	80 µg	160 µg	> 160 µg
› Fluticason	100–250 µg	> 250–500 µg	> 500–1000 µg
› Mometasonfuroat	200–400 µg	> 400–800 µg	> 800–1200 µg

die Dauertherapie eingesetzt. Die Basis der Dauertherapie der COPD besteht somit in der Gabe eines inhalativen lang wirkenden Bronchodilatators. Dabei sind hinsichtlich der Bronchodilatation das lang wirkende Anticholinergikum Tiotropiumbromid und die LABA als wirkungsäquivalent anzusehen. Nach den Ergebnissen einer Metaanalyse wurde die Anwendung von Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid) bei COPD mit einer erhöhten karviovaskulären Mortalität in Verbindung gebracht [11]; diese Vermutung bestätigte sich in einer Langzeitstudie mit Tiotropiumbromid nicht [12].

Lang wirksame Beta-2-Agonisten (LABA) sind nicht zur Dauermonotherapie bei Asthma erlaubt.

Asthmatherapie

Die oben genannten Ziele der Asthmatherapie sind nur durch die Kombination medikamentöser und nicht medikamentöser Therapiemaßnahmen zu erreichen [1–3]. Zu den nicht medikamentösen Therapiemaßnahmen gehören u. a.

- Allergenkarenz,
- strukturierte Patientenschulung,
- körperliches Training,
- Atem- und Physiotherapie,
- Tabakentwöhnung.

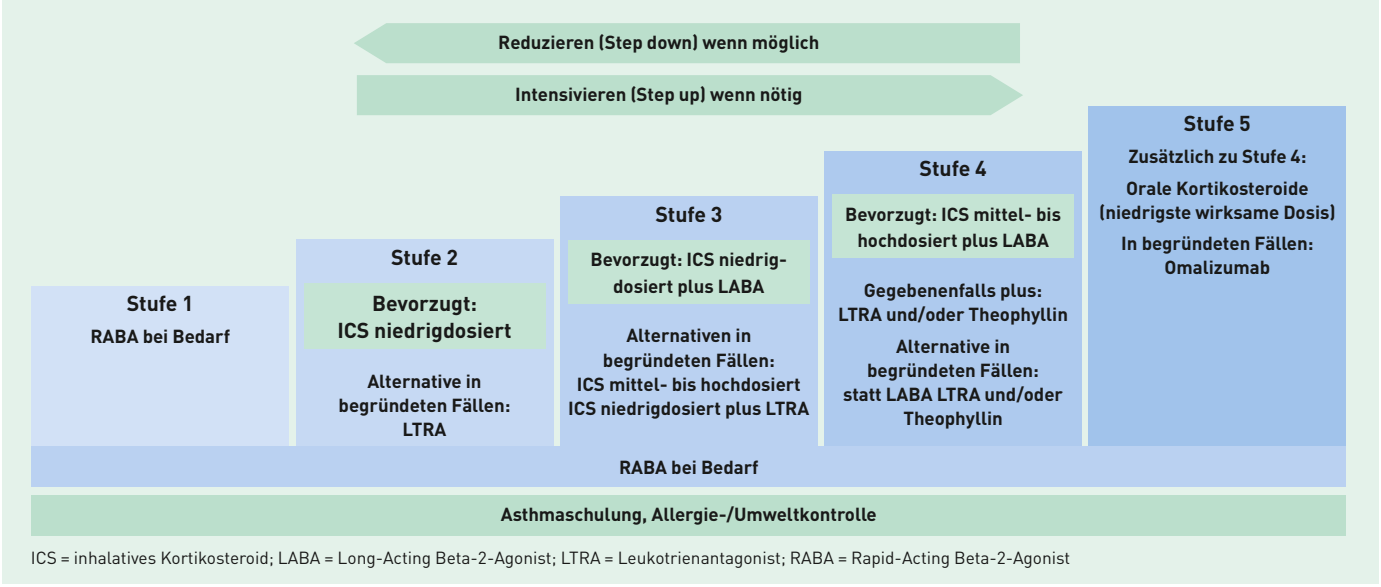
Orale Kortikosteroide nur, wenn alle anderen Maßnahmen nicht reichen

Für die medikamentöse Therapie werden fünf Therapiestufen mit unterschiedlichen Komponenten definiert (Abb. 2.3.1). Einige grundsätzliche Aspekte sind zu berücksichtigen, u. a.:

- Aufgrund der hohen lokalen Konzentration im Bronchialsystem und der geringeren Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen werden Antiasthmatika präferenziell inhalativ appliziert.
- In jeder Therapiestufe ist der Einsatz eines rasch wirkenden Bronchodilatators, in der Regel eines SABA, als Bedarfsmedikament vorgesehen.
- Die Reduktion des Einsatzes des Bedarfsmedikaments ist ein kritisches Ziel der Asthmakontrolle und gleichzeitig auch ein Kriterium für den Therapieerfolg.
- Auf den Stufen 2–5 besteht die Basistherapie aus der Gabe eines inhalativen Kortikosteroids (ICS).
- Auf Stufe 3 wird aufgrund der Wirksamkeit bevorzugt die Kombination aus ICS plus LABA eingesetzt.
- Aufgrund der möglichen Assoziation mit asthmabezogenen Todesfällen ist eine Dauermonotherapie mit einem LABA nicht statthaft [13, 14].
- Der Leukotrienantagonist Montelukast ist als Monotherapie bei Asthma ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Entsprechend internationalen Empfehlungen ist die Monotherapie mit Montelukast bei Erwachsenen nur dann indiziert, wenn die Patienten nicht in der Lage sind, ICS zu inhalieren oder wenn unakzeptable Nebenwirkungen der ICS auftreten [2, 3].
- ICS und LABA können als freie oder als fixe Kombinationen eingesetzt werden [15, 16]. Es gibt keine ausreichenden Belege für den Zusatznutzen einer fixen Kombination aus ICS/LABA gegenüber einer freien Kombination [17]. Deshalb ist individuell unter Berücksichtigung von Therapieadhärenz und Patientenpräferenz über den Einsatz dieser Fixkombinationen zu entscheiden.
- Die Dauertherapie mit systemischen Kortikosteroiden ist wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen (u. a. Osteoporose, Myopathie, Glaukom, Katarakt, Nebennierensuppression, Hypertonie) nur indiziert, wenn trotz des kombinierten Einsatzes der anderen Antiasthmatika in hoher Dosierung (s. Behandlungsstufe 4) die Asthmakontrolle nicht zufriedenstellend ist. Orale Kortikosteroide sollten in der niedrigsten noch effektiven Dosis vorzugsweise als Einzeldosis am Morgen gegeben werden, um das Risiko für unerwünschte systemische Wirkungen zu reduzieren.
- Die Anti-IgE-Behandlung mit Omalizumab ist eine Option bei allergischem Asthma, bei dem trotz täglicher Therapie mit hochdosierten ICS und einem LABA mehrfach schwere Exazerbationen auftraten. Diese Behandlung sollte von Ärzten durchgeführt werden, die in der Versorgung von Patienten mit schwerem Asthma erfahren sind.

Das Ausmaß der Asthmakontrolle (Tab. 2.3.1) muss in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Bei einem über mindestens drei Monate kontrollierten Asthma kann eine Therapiereduktion (Therapiedeeskalation) begonnen werden. Falls andererseits keine ausreichende Krankheitskontrolle durch die Asthmatherapie z. B. innerhalb eines Zeitraums von einem Monat erzielt werden kann, sind neben der Therapieintensivierung (Therapieeskalation) auch andere Aspekte zu berücksichtigen wie beispielsweise:

Abb. 2.3.1 Medikamentöse Langzeittherapie bei Asthma im Erwachsenenalter [2, 3]



ICS = inhalatives Kortikosteroid; LABA = Long-Acting Beta-2-Agonist; LTRA = Leukotrienantagonist; RABA = Rapid-Acting Beta-2-Agonist

- Kontrolle der Therapieadhärenz,
- Überprüfung der Inhalationstechnik mit Vorführung durch den Patienten,
- Überprüfung der Diagnose „Asthma“,
- Prüfung auf persistierende Exposition gegenüber Schadstoffen oder Allergenen,
- Prüfung auf aggravierende Faktoren wie gastroösophagealer Reflux oder Sinusitis.

Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma

Die allergenspezifische subkutane Immuntherapie (SCIT) kann bei leicht- bis mittelgradigem Asthma ($FEV_1 > 70\,\%$ des Sollwerts) neben Allergenkarenz und Pharmakotherapie als Option erwogen werden, wenn die allergische Ursache unzweideutig ist und eine Allergenkarenz nicht zur Asthmakontrolle führt oder nicht möglich ist. Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann für den Einsatz der allergenspezifischen sublingualen Immuntherapie (SLIT) keine eindeutige Empfehlung abgegeben werden [18].

Therapie der COPD

Der Behandlungsplan umfasst eine Reihe wichtiger Einzelkomponenten wie z.B.:

- Prävention:
  - Raucherentwöhnung,
  - Schutzimpfungen (Influenza, Pneumokokken) zur Vermeidung von Atemwegsinfektionen,
  - Arbeitsplatzhygiene/Meiden berufsbedingter Noxen,
- Pharmakotherapie.
- Nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen:
  - Patientenschulung,
  - Atem-/Physiotherapie,
  - körperliches Training,
  - Ernährungsberatung.
- Rehabilitation.

Der Stufenplan der Pharmakotherapie bei stabiler COPD ist in Abb. 2.3.2 dargestellt.

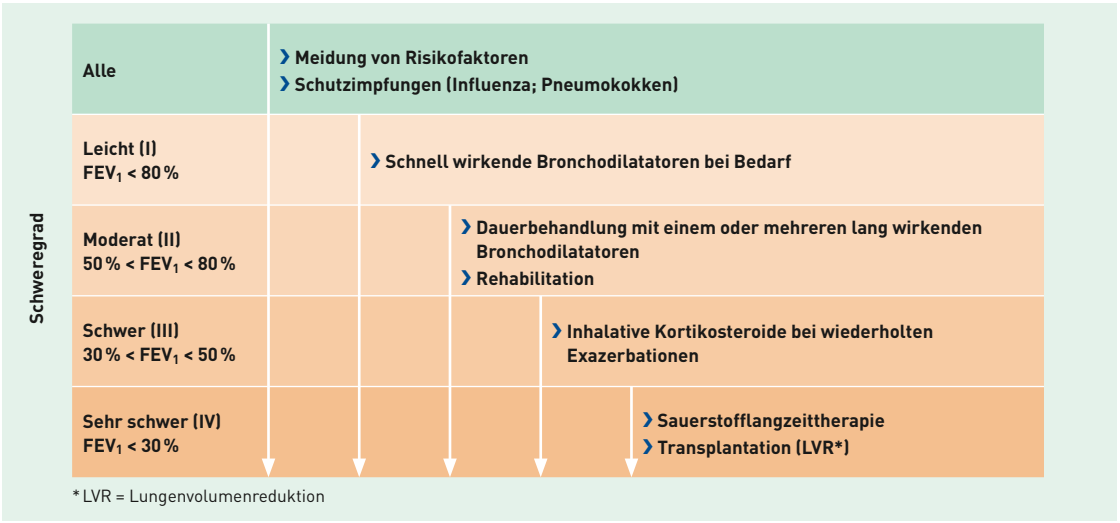
Bronchodilatatoren bilden die Basis der Pharmakotherapie der COPD. Aufgrund ihrer bronchodilatatorischen Wirkungen können sie zu einer Besserung von Symptomen führen. Am häufigsten werden die kurz und lang wirkenden Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika eingesetzt. Die Therapie mit Bronchodilatatoren kann neben der Symptomlinderung zu einer Besserung der Lungenfunktion und der körperlichen Belastbarkeit, zu einer Steigerung der Lebensqualität und zu einer Reduktion der Exazerbationshäufigkeit führen [4–6].

Einige Aspekte sind von Bedeutung, wie z.B.

- Kurz wirkende Beta-2-Sympathomimetika wirken in der Regel innerhalb weniger Minuten, verglichen mit der innerhalb von 20–30 Minuten einsetzenden Wirkung des kurz wirkenden Ipratropiumbromid.
- Ab Schweregrad II werden üblicherweise lang wirkende Bronchodilatatoren in der Dauertherapie eingesetzt.
- Im Unterschied zu Asthma ist die bronchodilatatorische Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika bei COPD vergleichbar gut. Individuell muss entschieden werden, mit welchem Bron-

Nikotinverzicht
hat bei COPD hohe Priorität.

Abb. 2.3.2 Medikamentöse Langzeittherapie der COPD [5, 6]



ICS bei COPD:
nur sinnvoll auf Stufe III bei wiederholten Exazerbationen

chodilatator die Therapie eingeleitet wird.

› Theophyllin ist ein schwächerer Bronchodilatator als Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika. Limitierend für seine Anwendung sind die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen, die geringe therapeutische Breite und die Beeinflussbarkeit des Metabolismus durch zahlreichen Faktoren einschließlich anderer Medikamente. Die Therapie sollte daher nur im Falle eines objektivierbaren Nutzens, z. B. Minderung von Symptomen oder Besserung der Belastbarkeit, fortgeführt werden.

› Ein relevanter Unterschied zwischen Asthma und COPD besteht bei der Indikation für ICS: Bei symptomatischer COPD ab Schweregrad III ist eine Dauertherapie mit ICS indiziert, wenn eine erhöhte Exazerbationsrate (> 1 Exazerbation pro Jahr) vorliegt. Im Falle des Fluticason beträgt die FEV_1-Grenze < 60 %. Ziel der ICS-Therapie ist die Reduktion der Exazerbationsrate [19]. Inwieweit die Anwendung von ICS mit einer erhöhten Pneumonierate assoziiert ist, muss prospektiv untersucht werden [20].

Keine Antibiotika
bei akuter Bronchitis ohne Grunderkrankung!

› Hinsichtlich des Einsatzes fixer Kombinationen aus ICS/LABA ist zu berücksichtigen, dass nur ein relativ kleiner Teil der COPD-Patienten von einer ICS-Therapie profitiert. Falls beide Einzelkomponenten wirksam sind, kann der Einsatz eines Kombinationspräparats vorteilhaft sein.

› Eine Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden sollte bei COPD auf jeden Fall vermieden werden. Neben den bekannten Nebenwirkungen ist besonders das Auftreten einer Steroidmyopathie zu beachten, die die Entwicklung eines Atempumpversagens begünstigen kann. Systemische Steroide sollten nur vorübergehend (ein bis zwei Wochen) zur Therapie einer akuten Exazerbation eingesetzt werden.

› Die Datenlage zum Einsatz der sog. Mukopharmaka (Sekretolytika) wie z. B. Acetylcystein ist weiterhin widersprüchlich. Eine relevante Reduktion der Exazerbationshäufigkeit wird nicht beobachtet. Individuell wird über eine Steigerung der Expektoration berichtet [21, 22].

Bei Lungenemphysem durch angeborenen Mangel an Alpha-1-Proteaseinhibitor (Alpha-1-PI) ist eine Substitution wegen der begrenzten Wirkung und der hohen Therapiekosten nur bei homozygotem Alpha-1-PI-Mangel, mittelgradiger Funktionseinschränkung (30 % < FEV < 65 % des Sollwerts) und ausgeprägter jährlicher Reduktion der FEV_1 (Abnahme pro Jahr > 50 ml) zu erwägen [4–6].

In den fortgeschrittenen Stadien der COPD stehen Sauerstofflangzeittherapie, Lungentransplantation, nicht invasive mechanische Beatmung und chirurgische oder endoskopische Lungenvolumenreduktion als Therapieoptionen zur Verfügung [4–6].

Infektion der Atemwege und des Lungenparenchyms

Akute Bronchitis

Die akute Bronchitis ohne zugrunde liegende chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) sollte nicht mit Antibiotika behandelt werden, weil es sich in der Regel um eine Virusinfektion handelt. Wegen der traditionell gegenteiligen Verschreibungspraxis und der Erwartungshaltung der Patienten kann es schwierig sein, diese Empfehlung einzuhal-

ten; es bedarf ggf. einer entschiedenen Gesprächsführung mit dem Patienten [7].

Akute Exazerbation (AE) der COPD

Infektionen sind die wichtigsten Auslöser von Exazerbationen der COPD. Die drei Leitsymptome (sog. Anthonisen-Kriterien) [23] sind: **zunehmende Atemnot**, verbunden mit einer **Zunahme von Menge** und **Viskosität des Auswurfs**.

Neben der Intensivierung der antiobstruktiven Therapie werden Antibiotika empfohlen [7] bei

- Patienten mit mittelschwerer oder schwerer COPD, die alle drei Kriterien nach Anthonisen erfüllen,
- Patienten mit schwerer AE, die eine respiratorische Unterstützung brauchen (nicht invasive oder invasive maschinelle Beatmung),
- Patienten aller Schweregrade mit häufigen AEs (mehr als vier pro Jahr),
- Patienten aller Schweregrade mit relevanter kardialer Komorbidität.

Folgende Empfehlungen zur Auswahl des Antibiotikums für die Therapie der COPD-AE gelten [7]:

- Für Patienten mit COPD-Schweregrad II ist das Mittel der Wahl ein Aminopenicillin ohne Betalaktamaseinhibitor (BLI). Alternativen: ein Makrolid oder ein Tetrazyklin (für Angaben zur Dosis s. Tab. 2.3.7).
- Für Patienten mit schwerer COPD (FEV_1 < 50 %) ohne Risiko für eine Infektion durch Pseudomonas aeruginosa ist das Mittel der Wahl ein Aminopenicillin mit BLI (Amoxicillin + Clavulansäure oder Sultamicillin); im Falle einer i.v.-Therapie bieten sich auch Ceftriaxon oder Cefotaxim an. Alternativen: ein pneumokokkenwirksames Fluorochinolon wie Levofloxacin oder Moxifloxacin.
- Für Patienten mit Risikofaktoren für das Vorliegen einer Infektion durch P. aeruginosa (siehe unten, ambulant erworbene Pneumonie) oder für Patienten, die auf einer Intensivstation beatmet werden, bestehen folgende Therapiemöglichkeiten:
  - Acylureidopenicillin + BLI, wie Piperacillin/Tazobactam;
  - pseudomonaswirksames Carbapenem, wie Imipenem, Meropenem;
  - pseudomonaswirksames Cephalosporin, wie Cefepim;
  - pseudomonaswirksames Fluorochinolon, wie Levofloxacin.

Eine begleitende Inhalationstherapie mit einem Antibiotikum sollte nur bei bakterieller AE einer chronischen Bronchitis mit Nachweis von Bronchiektasen erwogen werden [7].

Ambulant erworbene Pneumonie (CAP, Community-Acquired Pneumonia)

Die CAP ist eine der wichtigsten Infektionskrankheiten. In Deutschland wird von einer Letalität im 10%-Bereich ausgegangen [7, 24]. Da zu Beginn der Erkrankung der Erreger häufig nicht bekannt ist, kann eine Antibiotikatherapie nur empirisch begonnen werden. Es ist bewiesen, dass eine frühzeitige Diagnosestellung mit Einleitung einer adäquaten Therapie die Prognose verbessert.

Ambulant erworbene Pneumonie (CAP): frühe Diagnosestellung, rasche empirische Therapie

Streptococcus pneumoniae ist unverändert der häufigste Erreger der CAP. Die sog. atypischen Erreger sind insgesamt selten, wobei bei jüngeren Patienten Mycoplasma pneumoniae und Chlamydia pneumophila häufiger vorkommen. Legionella pneumophila ist zwar selten, hat aber aufgrund der relativ hohen Letalität eine besondere Bedeutung. Eine Virusinfektion ist in bis zu 25 % der Fälle für die CAP verantwortlich.

Bezüglich des vermuteten Erregerspektrums sollten anamnestisch Alter, Komorbidität, spezielle Infektionen, Immunsuppression, Unterbringung in einem Pflegeheim und Pseudomonasrisiko berücksichtigt werden. Risikofaktoren für das Auftreten von Pseudomonasinfektionen sind z. B. COPD III–IV, systemische Kortikosteroidtherapie (mindestens 10 mg Prednisolonäquivalent über mindestens vier Wochen), Aspiration, Therapie mit Breitspektrumantibiotika über mehr als sieben Tage innerhalb des letzten Monats sowie Malnutrition [7, 24].

Pseudomonasrisiko bestimmt die Wahl des Antibiotikums bei der Exazerbation einer COPD und bei ambulant erworbener Pneumonie.

Eine Risikostratifikation liefert Hinweise, ob ein Patient ambulant, stationär oder intensivmedizinisch behandeln werden sollte. Im ambulanten Bereich bzw. im Bereich der medizinischen Notfallaufnahme wird üblicherweise der klinisch orientierte CRB-65-Score eingesetzt, alternativ der CURB-Score, wobei für jeden Parameter ein Punkt vergeben wird:

- C = Bewusstseinstrübung (Confusion),
- R = Atemfrequenz (Respiration) > 30/min,
- B = Blutdruck (Blood Pressure) diastolisch < 60, systolisch < 90 mmHg,
- 65 = Alter >65 Jahre
- Im CURB-Score wird die Harnstoffkonzentration im Blut (U = Urea/Harnstoff > 7 mmol/l) verwendet.

Auswertung:

Score	Empfehlung
0	Ambulante Therapie
1–2	Stationäre Therapie erwägen (Score 1) oder dringlich empfohlen (Score 2)
3–4	Stationäre und ggf. intensivmedizinische Therapie notwendig

Tab. 2.3.7 Kalkulierte Initialtherapie bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP)

Behandlungsort	Antibiotika	Tagesdosis
Ambulante Behandlung		
› Keine Grunderkrankung	Aminopenicillin	
	› Amoxicillin	3 x 1 g*
Alternativ:	Makrolid	
	› Clarithromycin	2 x 500 mg 3 Tage, dann 2 x 250 mg
	› Azithromycin	1 x 500 mg für 3 Tage
› Mit Grunderkrankung	Aminopenicillin + Betalaktamaseinhibitor (BLI)	
	› Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 1 g**
	› Sultamicillin	2 x 750 mg
Alternativ:	Fluorochinolon	
	› Moxifloxacin	1 x 400 mg
	› Levofloxacin	1 x 500 mg
Oder:	Cephalosporin	
	› Cefpodoxim	2 x 0,2 g
	› Cefuroxim	2 x 0,5 g
Stationäre Behandlung		
› Leichte CAP	Betalaktam i. v.	
Ohne Pseudomonasrisiko:	› Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g
	› Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g
	› Cefuroxim	3 x 1,5 g
	› Ceftriaxon	1 x 2 g
	› Cefotaxim	3 x 2 g
Optional:	plus Makrolid oral oder i. v.	
Alternativ:	Fluorochinolon i. v.	
	› Moxifloxacin	1 x 400 mg
	› Levofloxacin	1 x 500 mg
Mit Pseudomonasrisiko:	Pseudomonasaktives Betalaktam i. v.	
	› Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g
	› Cefepim	3 x 2 g
	› Imipenem	3 x 1 g
	› Meropenem	3 x 1 g
Optional:	plus Makrolid oral oder i. v.	
Alternativ:	Fluorochinolon i. v.	
	› Levofloxacin	2 x 500 mg
	› Ciprofloxacin + Pneumokokken/ + S.-aureus-wirksames Antibiotikum	3 x 400 mg
› Schwere CAP	Betalaktam i. v.	
Ohne Pseudomonasrisiko:	› Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g
	› Ceftriaxon	1 x 2 g
	› Cefotaxim	3 x 2 g
Optional:	plus Makrolid oral oder i. v.	
Alternativ:	Fluorochinolon i. v.	
	› Levofloxacin	2 x 500 mg
	› Moxifloxacin	1 x 400 mg
Mit Pseudomasrisiko:	Pseudomonasaktives Betalaktam i. v.	
	› Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g
	› Cefepim	3 x 2 g
	› Imipenem	3 x 1 g
	› Meropenem	3 x 1 g
Plus:	Makrolid	
Oder plus:	plus Fluorochinolon i. v.	
	› Levofloxacin	2 x 500 mg
	› Ciprofloxacin	3 x 400 mg

* < 70 kg: 3 x 750 mg; ** < 70 kg: 2 x 1 g

Bei CAP ohne Grunderkrankung ist Amoxicillin Mittel der ersten Wahl.

Keine Monotherapie mit Ciprofloxacin: Sie ist nicht gegen Pneumokokken wirksam!

Variablen für die Auswahl des Antibiotikums sind Schwere der Erkrankung, Pathogenität des Erregers, Alter und Begleiterkrankungen des Patienten, Ort der Behandlung sowie Art und Zahl antibiotischer Vortherapien. Die bevorzugten Optionen zur empirischen Initialtherapie sind in Tab. 2.3.7 aufgeführt.

Folgende Aspekte der Therapie mit Antibiotika sind zu berücksichtigen:

- **Mittel der Wahl bei der ambulanten Behandlung von CAP-Patienten ohne Risikofaktoren ist Amoxicillin in ausreichender Dosierung.**
- **Aufgrund der zunehmenden Pneumokokkenresistenz (ca. 15–16 %) sind Makrolide nicht mehr erste Wahl bei einer CAP.**
- **Aufgrund der fehlenden Wirkung auf Pneumokokken sollte Ciprofloxacin nicht zur Monotherapie eingesetzt werden.**
- **Da die Resistenzrate der Pneumokokkenisolate für Tetrazyklin bei ca. 14 % liegt, erfährt diese Substanzgruppe derzeit eine Renaissance (z. B. Doxycyclin 1 x 200 mg/d).**
- **Auf der Normalstation sollten CAP-Patienten das Antibiotikum initial durch intravenöse Applikation erhalten.**
- **Die Therapiedauer beträgt üblicherweise 7-10 Tage (Ausnahme: Azithromycin), bei schwerer CAP und/oder Pseudomonasinfektion auch bis zu 15 Tage.**
- **Eine orale Sequenztherapie (Umstellung i.v. → oral) kann bereits nach zwei bis drei Tagen erfolgen. Bei gleicher Wirksamkeit resultieren kürzere Liegezeiten und niedrigere Gesamttherapiekosten.**
- **Als Therapieversagen wird das fehlende Ansprechen nach drei Tagen bezeichnet, häufig assoziiert mit einem fehlenden Abfall des Serum-CRP. Häufige Ursachen sind resistente Erreger, inadäquate antimikrobielle Therapie, bakterielle Dissemination oder nicht infektiöse Aspekte wie Lungenkarzinom, Vaskulitis usw.**

Nach 2–3 Tagen
kann meist von parenteraler auf orale Therapie umgestellt werden (Sequenztherapie).

Literatur

1 Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma bronchiale (www.asthma.versogungsleitlinien.de), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Deutsches Ärzteblatt 102 (2005), B2307–2311
2 Global Initiative for Asthma (GINA), Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2006; www.ginasthma.com.
3 Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 31 (2008), 143–178
4 Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD (www.copd.versogungsleitlinien.de), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2006.
5 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2007. www.copdgold.org
6 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 176 (2007), 532–555
7 Höffken G, Lorenz J, Kern W et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza and andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. Chemotherapie Journal 14 (2005), 97–155
8 Asher MI, Montefort S, Björkstein B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 368 (2006), 733–743
9 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 370 (2007), 741–750
10 Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 350 (2004), 1005–1012
11 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergic and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 300 (2008), 1439–1450
12 Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 359 (2008), 1543–1554
13 Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 129 (2006), 15–26
14 Nelson HS. Is there a problem with inhaled long-acting β-adrenergic agonists? J Allergy Clin Immunol 117 (2006), 3–16
15 O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist, Zhu Y et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med 171 (2005), 129–136
16 Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbation: a randomised, double-blind study. Lancet 368 (2006), 744–753
17 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag. Auftrag A07-01. IQWiG-Berichte – Jahr 2008, Nr. 38. Abschlussbericht. Stand 05. 09. 2008
18 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Stellungnahme der AkdÄ zur allergenspezifischen Immuntherapie. Deutsches Ärzteblatt 104 (2007), A3355–3357
19 Calverly PMA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and suvival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 356 (2007), 775–789
20 Woodhead M: Inhaled corticosteroids cause pneumonia ... or do they? Am J Respir Crit Care Med 176 (2007), 111–112
21 Decramer M, Rutten-van-Mölken M, Dekhuijzen PNR et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 365 (2005), 1552–1560
22 Zheng J-P, Kang J, Huang S-G et al. Effct of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study. Lancet371 (2008), 2013–2018
23 Anthonisen NR, Warren MJ, Hershfield ES et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 106 (1987), 196–204
24 Drömann D, Schaaf B. Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie. Pneumologie 62 (2008), 411–422

Bernardo Mertes

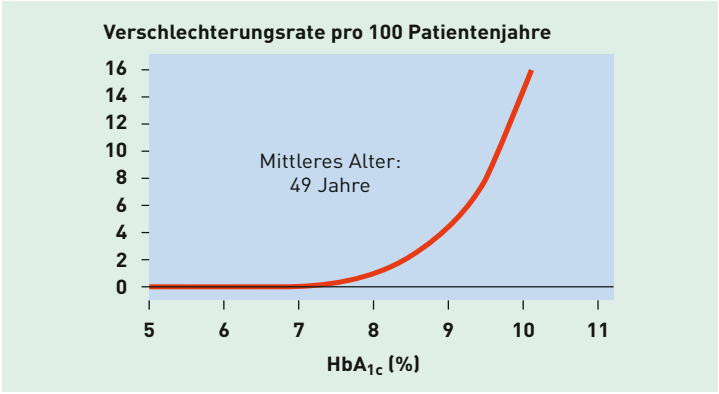
Diabetes, lipidmodifizierende Therapie und Adipositas

Die Therapie* für Patienten mit Diabetes mellitus umfasst weit mehr als die bloße Blutzuckerregulierung. Neben der antihyperglykämischen Therapie gehört zur modernen Diabetesbehandlung besonders die Blutdruckregulierung. Außerdem spielen die frühzeitige Diagnose und Therapie von Folge- und Begleiterkrankungen eine entscheidende Rolle.

Nicht Laborwerte, sondern der **Nutzen aus der Blutzuckersenkung** bestimmt die Therapieziele.

Die Behandlung bei Diabetes ist nur dann auf Dauer erfolgreich, wenn die Patienten aktiv beteiligt sind. Dazu müssen sie über ihre Medikamente und deren Nebenwirkungen, über besondere Aspekte der Ernährung, über Verfahren zur Glukoseselbstmessung und über den Einfluss von Bewegung auf den Blutzuckerspiegel Bescheid wissen. Außerdem sollen Patienten die Kontrolluntersuchungen zum rechtzeitigen Erkennen von Folgeerkrankungen und die Möglichkeiten zu deren Vermeidung kennen. Weiterhin sind praktische Übungen zur Insulininjektion, Selbstkontrolle, Anpassung der Insulindosis, Ernährung und ggf. Fußpflege erforderlich.

Abb. 2.4.1 Progression einer Retinopathie in Abhängigkeit vom HbA_{1c} bei Typ-2-Diabetes [nach 10]



* Die in diesem Kapitel gegebenen Empfehlungen können im Gegensatz zu Leitlinien stehen, bei deren Erstellung auch Studien einbezogen wurden, die statt klinisch relevanter Endpunkte Surrogatparameter berücksichtigten.

Antihyperglykämische Therapie bei Typ-2-Diabetes

Therapieentscheidung und Therapieziel

Die Therapieziele orientieren sich nicht nur am Blutzucker- oder HbA_{1c}-Wert, sondern auch am Nutzen, der dem Patienten aus der Maßnahme „Blutzuckersenkung" erwächst. Um diesen Nutzen zu erkennen, ist eine Anamnese hyperglykämiebedingter Symptome zu erheben. Darüber hinaus ist für jeden Patienten eine Risikoabschätzung bezüglich der zu erwartenden Folgeerkrankungen vorzunehmen (vgl. Abb. 2.4.1).

Beispiel 1:
78-jährige Patientin, 164 cm, 82 kg (Body-Mass-Indes [BMI] 31 kg/m²), RR 134/78 mmHg, mäßiger Allgemeinzustand. Patientin war in der Lage, ihren Haushalt selbstständig zu führen. Dann allmählich zunehmende Müdigkeit, benötigt im Verlauf Hilfe beim Einkaufen und bei anderen Aktivitäten des täglichen Lebens. Polyurie, Polydipsie, ungewollter Gewichtsverlust von 5 bis 6 kg, gelegentlich Sehstörungen („Flimmern vor den Augen"). Vorerkrankungen: Hüftgelenkersatz nach Hüftkopfnekrose vor vier Jahren.
Diagnostik: Blutzucker 326 mg/dl (18,1 mmol/l), HbA_{1c} 12,2 %, Hb 15,3 g/dl, Kreatinin 1,6 mmol/l. Kreatininclearance rechnerisch 38 ml/min, kein Zeichen für Retinopathie.
Therapieziel: Diese Patientin wird von einer Therapie mit Zielsetzung „Prophylaxe der Entstehung mikrovaskulärer Komplikationen" nicht profitieren. Eine blutzuckersenkende Behandlung mit Insulin sollte dennoch rasch aufgenommen werden, um die Symptome der Hyperglykämie zu lindern. Dazu genügt das Erreichen einer weitgehenden Urinzuckerfreiheit entsprechend HbA_{1c} 7–8 %.

Beispiel 2:
44-jähriger Mann, 178 cm, 98 kg (BMI 31 kg/m²), RR 124/72 mmHg, subjektiv Wohlbefinden, ungeplanter, aber „begrüßter" Gewichtsverlust von 30 kg in den letzten zwei Jahren. Keine nennenswerten Vorerkrankungen. Großmutter und eine Tante haben „Alterszucker". Stellt sich wegen Brennen beim Wasserlassen vor.
Diagnostik: Im Urin-Stix ist Zucker dreifach positiv, Ketonkörper negativ. Der daraufhin gemessene Blutzucker liegt bei 386 mg/dl (21,4 mmol/l). HbA_{1c} 8,3 %. Keine Hinweise auf Retino- oder Nephropathie.
Therapieziel: Aufgrund des relativ niedrigen Lebensalters hat der Patient ein hohes Risiko, bei schlechter Stoffwechseleinstellung mikrovaskuläre Folgeerkrankungen zu entwickeln. Daher wird er von einer dauerhaften Blutzuckersenkung auf normnahe Werte profitieren. Dazu empfiehlt

sich neben allgemeinen nicht medikamentösen Maßnahmen eine Therapie mit Metformin, die aber bei Misserfolg bis zu einer intensivierten Insulintherapie mit Normalinsulin zu den Mahlzeiten gesteigert werden sollte (ggf. Änderung der Therapiestrategie nach acht bis zwölf Wochen).

Therapie in der Praxis

Bei vielen Patienten kommt es bereits durch Gewichtsnormalisierung und Steigern der körperlichen Aktivität zur Stoffwechselverbesserung. Führen diese Maßnahmen innerhalb von einigen Wochen nicht zum Erfolg oder können sie nicht umgesetzt werden, ist eine medikamentöse Therapie einzuleiten.

Nicht medikamentöse Maßnahmen

- Gewichtsreduktion erfolgt durch hypokalorische Mischkost. Für andere Therapieregimes/Diäten konnte ein Nutzen bisher nicht nachgewiesen werden. Vom Einsatz von Medikamenten zur Gewichtsreduktion sollte wegen unerwünschter Wirkungen abgesehen werden. (Siehe auch Kasten „Therapie der Adipositas“ auf Seite 64.)
- Steigerung der körperlichen Aktivität führt zur Stoffwechselverbesserung, ist aber oft nicht ausreichend durchführbar, z. B. wegen Gelenkbeschwerden oder mangelnder kardialer Belastbarkeit.

Medikamentöse Therapie

Wird das Therapieziel mit alleiniger Ernährungstherapie und/oder mehr Bewegung nicht erreicht, stehen für die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes als Mittel der Wahl **Metformin**, **Glibenclamid** und **Humaninsulin** zur Verfügung. Nur für diese Antidiabetika ist ein klinisch relevanter Nutzen eindeutig belegt. Die antihyperglykämische Therapie kann dem Flussdiagramm der Abbildung 2.4.2 folgen. Dort nicht aufgeführte Substanzen sollten nur im begründeten Ausnahmefall eingesetzt werden.

Metformin

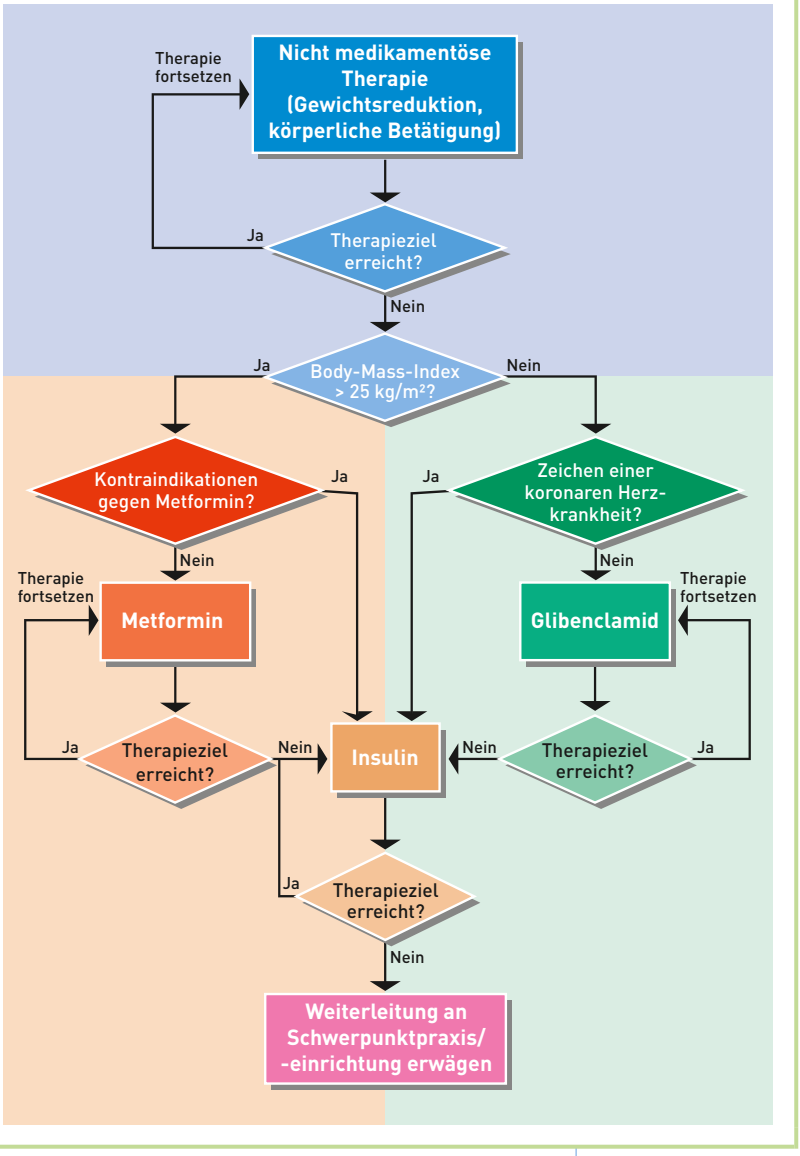
Bei **übergewichtigen Typ-2-Diabetikern** (BMI > 25 kg/m²) – also bei der Mehrheit der Typ-2-Diabetiker – ist Metformin Mittel der Wahl. Es wirkt hauptsächlich über die Hemmung der Glukosebildung in der Leber, fördert also nicht direkt die Insulinsekretion. Außerdem bewirkt Metformin eine Verzögerung der Glukoseresorption und eine Erhöhung der Insulinempfindlichkeit. Darüber hinaus hat es insbesondere zu Therapiebeginn einen appetithemmenden Effekt, der jedoch interindividuell sehr unterschiedlich ausfallen kann.

Metformin kann selbst keine Unterzuckerung auslösen. Wird es aber z. B. mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert, können Unterzuckerungen durch Verstärkung der hypoglykämischen Wirkung auftreten. Metformin verfügt über einen sehr hohen Erprobungsgrad: Es minderte in der UKPDS [8, 9]

- diabetesbedingte Komplikationen um 10,2 % (von 38,9 auf 28,7%),
- Herzinfarkte um 6,4 % (von 17,8 auf 11,4 %) und
- die Sterblichkeit um 7 % (von 21,6 auf 14,6 %).

Besonderheiten: Bei bis zu 30 % der Patienten treten Magen-Darm-Störungen auf, besonders wenn die Therapie mit zu hoher Dosis begonnen wird. Störungen reichen von Blähungen und weicherem Stuhlgang bis zu akuten Leibschmerzen und schweren Durchfällen. Diese Beschwerden können nach spätestens zwei Wochen vollständig verschwinden.

Abb. 2.4.2 Blutzuckersenkende Therapie bei Typ-2-Diabetes



Mittel der Wahl bei Typ-2-Diabetes sind **Metformin, Glibenclamid und Humaninsulin.**

Die Einnahme sollte streng nach der Mahlzeit mit 0,3 l Wasser erfolgen, um Übelkeit und Magenschmerzen zu vermeiden. Bei Blähungen sollten entsprechende Nahrungsmittel gemieden werden. Da es sich bei den meisten Metforminpräparaten um große Tabletten handelt, können Schmerzen beim Schlucken auftreten, insbesondere bei Halbieren der Tabletten (scharfe Bruchkante). Bei Schluckbeschwerden sollte auf ein kleinere Tabletten ausgewichen werden.
Gelegentlich empfinden Patienten die plötzlich auftretende Appetitlosigkeit als bedrohlich, weil sie eine ernste Nebenwirkung befürchten. Hier sollten die Patienten aufgeklärt und dazu ermuntern werden, die Appetitlosigkeit zuzulassen.

Metformin
für übergewichtige,
Glibenclamid
für normalgewichtige Typ-2-Diabetiker

Vorsichtsmaßnahmen, Kontraindikationen: Röntgenuntersuchungen mit i.v.-Kontrastmittelgabe können zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Daher sollte die Therapie mit Metformin zwei Tage vor bis zwei Tage nach der Untersuchung unterbrochen werden. Auch bei Operationen mit größerer Unterbrechung der Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr oder Intensivtherapie sollte die Einnahme von Metformin ausgesetzt werden, bis wieder eine normale Nahrungszufuhr erfolgt. Schock, Sepsis, Koma, Azidose, Herzinfarkt, Herz-, Leber-, Nierenversagen, konsumierende Erkrankung, schwere respiratorische Insuffizienz und Intoxikationen erfordern ebenfalls eine Metforminpause.
Bei einer GFR < 60 ml/min ist Metformin kontraindiziert. Patienten mit einer GFR von 60–100 ml/min sollten Metformin nur erhalten, wenn eine zuverlässige Medikamenteneinnahme mit regelmäßiger Prüfung der Nierenfunktion gewährleistet ist. Das Serumkreatinin reicht zur Evaluation der Nierenfunktion nicht aus, wie folgende Beispiele zeigen:

Kein Metformin
bei einer GFR < 60 ml/min!

- **51-jähriger Mann, Gewicht 95 kg, Serumkreatinin 1,42 mg/dl: errechnete GFR: 102 ml/min;**
- **68-jährige Frau, Gewicht 63 kg, Serumkreatinin 1,12 mg/dl: errechnete GFR: 59 ml/min.**

Da die Bestimmung der GFR im 24-Stunden-Sammelurin aufwendig und wegen unvollständigen Sammelns häufig ungenau ist, empfiehlt sich die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach der Formel von Cockcroft-Gault (siehe Kapitel 2.16).
Die „legendäre“ Nebenwirkung des Metformins, die Laktatazidose, wird mit einer Häufigkeit von drei bis acht Ereignissen pro 100 000 Patientenjahre angegeben und soll in bis zu 50 % tödlich verlaufen. Sie sollte bei Berücksichtigung der Kontraindikationen sehr selten auftreten.

Glibenclamid

Glibenclamid ist Mittel der Wahl beim **normalgewichtigen Typ-2-Diabetiker**, wenn Änderungen der Lebensgewohnheiten (hier nur: Steigern der körperlichen Aktivität) das Therapieziel nicht erreichen.
Von allen Sulfonylharnstoffderivaten verfügt Glibenclamid über den höchsten Erprobungsgrad. In der UKPDS [8, 9] minderte es das Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen am Auge (insbesondere diabetische Retinopathie). Ein Einfluss auf makrovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkte, Schlaganfälle) ist jedoch nicht belegt. Das mag an kardiotoxischen Effekten von Sulfonylharnstoffderivaten liegen. Daher ist diese Substanzgruppe für Patienten mit KHK nicht geeignet.
Vorsichtsmaßnahmen: Die Therapie mit Glibenclamid weist ein ausgeprägtes Hypoglykämierisiko auf, besonders im höheren Alter, bei Niereninsuffizienz oder bei regelmäßigem hohen Alkoholkonsum. Unterzuckerungen können zum Teil schwerwiegend und protrahiert verlaufen.
Sulfonylharnstoffderivate bergen das Risiko einer erhöhten Insulinfreisetzung zwischen den Mahlzeiten; das kann zu Hunger, gesteigerter Kalorienzufuhr und damit Gewichtszunahme führen. Mit dieser Substanzgruppe behandelte Patienten sollten einen Kostplan mit Einteilung der blutzuckerwirksamen Bestandteile nach Kohlenhydrateinheiten (KE) in drei Haupt- und drei Zwischenmahlzeiten einhalten, wenn Hypoglykämien auftreten.
Vorteile des länger wirkenden **Glimepirid** gegenüber Glibenclamid, z.B. das postulierte geringere Hypoglykämierisiko oder eine bessere kardiovaskuläre Verträglichkeit, sind klinisch ohne Relevanz bzw. nicht belegt. Die längere Halbwertszeit von Glimepirid erscheint in Bezug auf die erhöhte Insulinfreisetzung zwischen den Mahlzeiten eher hinderlich.
Das nur kurz wirksame **Repaglinid** soll jeweils zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um diesen Effekt zu vermeiden und dadurch eine flexiblere Tagesgestaltung ohne rigiden Kostplan mit Zwischenmahlzeiten zu ermöglichen. Die klinische Relevanz dieser Eigenschaft konnte ebenso wie die Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu Glibenclamid bisher nicht belegt werden. Diese Substanz entspricht sowohl in Bezug auf Hypoglykämien als auch auf Kardiotoxizität weitgehend einem Sulfonylharnstoffderivat.

Humaninsulin

Wird das Therapieziel mit Metformin bzw. Glibenclamid nicht erreicht oder besteht eine Kontraindi-

kation für die Therapie mit einer dieser Substanzen, sollte dem Patienten die Therapie mit Humaninsulin empfohlen werden.

Humaninsulin steht als schnell wirksames Normalinsulin, als NPH-Verzögerungsinsulin („Neutral Protamin Hagedorn"-Insulin) mit bis zu zwölfstündiger Wirkdauer oder als feste Kombination von Normal- und NPH-Insulin zur Verfügung.

Die häufigste feste Mischung ist eine Kombination aus einem Drittel Normal- und zwei Dritteln Verzögerungsinsulin. Andere Kombinationen sind sehr selten nötig.

Oft haben Patienten große Ängste vor einer Insulintherapie. Insulin wird gleichgesetzt mit dem Verlust an Lebensqualität: Man muss eine nicht annehmbare Diät einhalten, täglich Blutzucker messen, spritzen, auch in Gesellschaft, und man muss zudem schwere Unterzuckerungen befürchten. Außerdem werden aufwendige Schulungen oder sogar Krankenhausaufenthalte befürchtet.

Davon abgesehen, dass eine Krankenhauseinweisung zur bloßen Insulineinstellung weder zweckmäßig noch erforderlich ist, werden die meisten Patienten komplexe Insulintherapiestrategien annehmen, wenn sie sich von der Notwendigkeit überzeugen konnten. Voraussetzung ist in jedem Fall eine angemessene Patientenschulung.

Für den „Anfänger" ist eine Therapie mit NPH-Insulin zur Nacht geradezu ideal. Am Abend injiziertes NPH-Insulin wirkt lediglich bis zum nächsten Morgen. Der so behandelte Patient erhält somit tagsüber kein von außen zugefügtes Insulin. Daher entfallen:

- das Einhalten eines Kostplans mit Einteilung der blutzuckerwirksamen Bestandteile nach Kohlenhydrateinheiten (KE, früher BE),
- das Blutzuckermessen,
- das selbstständige Anpassen der Insulindosis,
- die Notwendigkeit zur Teilnahme an einer aufwendigen Patientenschulung,
- das Spritzen tagsüber (daher auch kein Spritzen in Gesellschaft),
- die Gefahr von Unterzuckerungen (korrekte Dosierung des NPH-Insulins vorausgesetzt).

Wird mit dieser Therapiestrategie das HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht, ist die Umstellung auf konventionelle oder intensivierte Insulintherapie erforderlich (siehe antihyperglykämische Therapie bei Typ-1-Diabetes).

Cave gefährliche Kombinationen:

Metformin, Sulfonylharnstoffderivate und Insulin werden neben anderen oralen Antidiabetika auch in verschiedenen Kombinationen verordnet. Besonders häufig wird ein **Sulfonylharnstoffderivat zusammen mit Metformin** gegeben. Diese Kombination ist sogar in machen Leitlinien anzutreffen, obwohl seit Jahren bekannt ist, dass die Kombination Metformin/Glibenclamid schädlich sein kann: Die „Number Needed to Harm" (NNH) beträgt 16 über zehn Jahre, d. h. nach zehnjähriger Behandlung von 16 Patienten mit Metformin/Glibenclamid stirbt statistisch gesehen ein Patient an den unmittelbaren Nebenwirkungen dieser Kombination.

Auch die Kombination von **oralen Antidiabetika und Insulin** ist problematisch, weil es keine Daten zur klinisch relevanten Wirksamkeit und Sicherheit gibt.

Die Kombination von **Insulin mit Thiazolidindionen** kann die Ausbildung einer Herzinsuffizienz verstärken.

Die sehr häufig eingesetzte Kombination von **Insulin mit Sulfonylharnstoffderivaten** birgt ein höheres Hypoglykämierisiko. Rationale Leitlinien empfehlen daher vorrangig eine blutzuckersenkende Monotherapie.

Die Angst vor dem Insulin nehmen!

Die einzige Ausnahme, die im Praxisalltag wegen der vielen mit Metformin behandelten Patienten eine wichtige Rolle spielt, ist die Kombination von Metformin und NPH-Insulin zur Nacht. Bei dieser Therapiestrategie sollte wegen der Metforminwirkung tagsüber und der Insulinwirkung zur Nacht das Hypoglykämierisiko nicht steigen. Es gibt aber noch keine ausreichend großen endpunktorientierten Studien, um die Frage nach Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination ausreichend beantworten zu können.

Rationale Leitlinien empfehlen vorrangig eine blutzuckersenkende Monotherapie.

Wegen Kardiotoxizität, Gewichtzunahme und Leberschädigung ist die Therapie mit **Thiazolidindionen** („Glitazonen") besonders problematisch und gemäß aktueller Datenlage keine Therapieoption.

Das **Inkretinmimetikum** Exenatide senkt das HbA_{1c} im Vergleich zu Plazebo um bis zu 1 %; das Körpergewicht sinkt deutlich. Allerdings kommt es bei mindestens der Hälfte der Patienten wegen Unverträglichkeit zum Therapieabruch. Zudem kommt es nicht selten zu einer Pankreatitis.

Der **Dipeptidylpeptidase-(DPP-)4-Hemmer** Sitagliptin senkt das HbA_{1c} um bis zu 0,8 % (im Vergleich zu Plazebo), ohne das Körpergewicht zu beeinflussen. Auch diese Substanz wird eher schlecht vertragen. Viele Fragen sind ungeklärt, sodass eine Verordnung zurzeit nicht empfohlen werden kann.

Glitazone, Inkretinmimetika und DPP-4-Hemmer können bei der aktuellen Studienlage nicht empfohlen werden.

Therapiekontrolle

Für die Therapiekontrolle stehen verschiedene Prinzipien zur Verfügung:

Therapie der Adipositas

Adipositas (**Body-Mass-Index** [BMI] **> 30 kg/m²**) geht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher*. Eine Gewichtsnormalisierung soll Herz-Kreislauf-Krankheiten, Diabetes und Krebs vorbeugen. Ob das wirklich möglich ist, ist jedoch umstritten bzw. nicht (ausreichend) belegt.

Therapiegrundlage ist die **Änderung der Lebensführung** (Essgewohnheiten und körperliche Aktivität) zur Erzeugung einer negativen Energiebilanz. Realistisches Therapieziel ist die Reduktion um 10 % des Ausgangsgewichts innerhalb von sechs bis zwölf Monaten (Beispiel: 43-jährige Patientin, Größe 150 cm, Gewicht 69 kg, BMI 31 kg/m²; Therapieziel für die nächsten sechs Monate: Abnahme von 3,5 kg).

Verhaltenstherapie und die Einbindung in ein strukturiertes Schulungs- und Trainingsprogramm können erheblich zum Erfolg der Gewichtsabnahme beitragen.

Neben operativen Verfahren sind verschiedene **Pharmaka** zur Therapieunterstützung nach Versagen konventioneller Maßnahmen auf dem Markt. Leider gibt es zurzeit keine ausreichend großen endpunktorientierten Studien, um die Frage nach Sicherheit und Wirksamkeit dieser Präparate ausreichend beantworten zu können. Wegen zahlreicher, zum Teil **lebensbedrohlicher Nebenwirkungen** und des allenfalls kurzzeitigen Nutzens kann deren Verordnung zurzeit nicht empfohlen werden.

- **Anorektika:** Zahlreiche Vertreter dieser zentral wirkenden Mittel haben u. a. wegen pulmonaler Hypertonie ihre Zulassung verloren. Ein noch zugelassener Vertreter ist Sibutramin. Es führt zur Gewichtsabnahme von bis zu 6 kg innerhalb von etwa sechs Monaten. Nach Absetzen geht der Effekt jedoch zum Teil verloren (Jo-Jo-Effekt). An Nebenwirkungen treten hauptsächlich Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schlafstörungen und Obstipation auf. Hauptproblem ist jedoch die dosisabhängige Steigerung von Blutdruck und Puls. Daher werden kardiovaskuläre Todesfälle infolge Herzinfarkt und Herzstillstand mit Sibutramin in Verbindung gebracht.
- **Peripher wirkende Substanzen:** Orlistat stört die Fettresorption und führt zu einer Gewichtsabnahme von bis zu 4 kg innerhalb von etwa zwölf Monaten. Das Therapieprinzip bedingt erhebliche Beeinträchtigungen (Flatulenz, Bauchkrämpfe, unwillkürlicher Stuhlgang), sodass diese Substanz wenig Akzeptanz findet. Die Supplementierung fettlöslicher Vitamine wird empfohlen.
- **Substanzen des Endocannabinoid-Systems:** Der erste zugelassene Vertreter dieser Gruppe, Rimonabant, führt zur Gewichtsabnahme mit Jo-Jo-Effekt nach Absetzen. Angst, Depression und Übelkeit treten häufig auf. Daher werden Suizide mit Rimonabant in Verbindung gebracht. Nach Empfehlung der europäischen Zulassungsbehörde nahm der Hersteller Rimonabant Ende 2008 vom Markt.

*Entscheidend für das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung ist nicht der BMI, sondern ein Fettverteilungsmuster mit einem Taille-Hüfte-Verhältnis über 0,8 (Frauen) bzw. 1 (Männer).

- gelegentliche Blutzuckermessung durch den behandelnden Arzt,
- Harnzuckerkontrolle durch den Patienten,
- Blutzuckerkontrolle durch den Patienten,
- HbA_{1c}-Kontrolle durch den Arzt.

Der Einsatz der verschiedenen Messmethoden richtet sich nach dem Therapieziel, der Therapiestrategie und der Schulungsfähigkeit des Patienten. Die Harnzuckerselbstkontrolle ist nur bei normaler Nierenschwelle für Glukose sinnvoll. Die Blutzuckerselbstkontrolle ist angebracht, wenn der Patient aufgrund der Messung eine therapeutische Konsequenz durch Anpassen seiner Insulindosis treffen kann. Die HbA_{1c}-Kontrolle sollte bei jedem Patienten mit Diabetes alle drei bis sechs Monate erfolgen.

Für Insulinanaloga ist noch nicht belegt, ob sie klinische Endpunkte reduzieren!

Antihyperglykämische Therapie bei Typ-1-Diabetes

Therapieentscheidung und Therapieziel

Wie bei Typ-2-Diabetes müssen vor Therapiebeginn individuelle Ziele mit dem Patienten vereinbart werden. Auch hier orientieren sich die Therapieziele nicht nur an Laborwerten, sondern auch am Nutzen, der dem Patienten aus der Maßnahme „Blutzuckersenkung" erwächst. Um das Risiko der Entwicklung und der Progression mikrovaskulärer Erkrankungen (z. B. Retinopathie und Nephropathie) und hyperglykämiebedingter Symptome zu reduzieren, ist die Senkung der Blutzuckerwerte in einen möglichst normnahen Bereich notwendig. Dabei sollten schwere Hypoglykämien nicht auftreten.

Therapie in der Praxis

Die intensivierte Insulintherapie ist der Behandlungsstandard bei gesichertem Typ-1-Diabetes. Im Rahmen eines strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramms sollen die Patienten mit der selbstständigen Durchführung dieser Therapie vertraut gemacht werden. Hierzu zählen u. a. die bedarfsgerechte Injektion von Normalinsulin vor dem Essen und die Abdeckung des Grundumsatzes mit Verzögerungsinsulin.

Für die blutzuckersenkende Therapie bei Typ-1-Diabetes steht **Humaninsulin** zur Verfügung. In den strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen haben sich schnell wirkendes Humaninsulin (Normalinsulin) und humanes NPH-Insulin (Verzögerungsinsulin) durchgesetzt. Der Abstand zwischen der Insulininjektion und dem ersten Bissen (Spritz-Ess-Abstand) ist dabei nicht fest, sondern variabel zu handhaben (z. B. Blutzucker 217 mg/dl [12,1 mmol/l]: nach der Insulininjektion etwa 30 Minuten mit dem Essen warten; Blutzucker 68 mg/dl [3,8 mmol/l]: essen und erst anschließend spritzen; Blutzucker 118 mg/dl [6,6 mmol/l]: unmittelbar bzw. spätestens 15 Minuten nach der Insulininjektion essen). Ziel ist eine flexible Lebensführung ohne Beschränkung der Nahrungsmittelauswahl und ohne Kostvorschriften (z. B. feste Zwischenmahlzeiten).

Für gentechnisch veränderte Insuline (**Insulinanaloga**) konnte bis heute kein ausreichender Beleg zur Reduktion klinisch relevanter Endpunkte erbracht werden. Diese Medikamente sollten – wenn überhaupt – nur bei Typ-1-Diabetes im begründeten Ausnahmefall eingesetzt werden. Sofern gentechnisch veränderte Insuline verordnet werden, ist der Patient zu informieren, dass derzeit hierfür noch

keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch vorliegen. Der Patient muss außerdem wissen, dass mitogene Nebenwirkungen bestimmter Insulinanaloga derzeit nicht ausgeschlossen werden können. Neue Untersuchungen weisen sogar auf ein höheres Krebsrisiko hin, z.B. nach Behandlung mit dem langwirksamen Insulinanalogon Glargin [13].

Lipidmodifizierende Therapie

Therapieentscheidung

Patienten mit einer nachgewiesenen KHK (entweder durch überlebten Infarkt oder gemäß Koronarangiografie) und Patienten mit hohem Risiko für das Vorliegen einer KHK profitieren von der Einnahme von Statinen. Dies ist für Simvastatin und Pravastatin eindeutig belegt (Sekundärprävention). Die Heart-Protection-Study (HPS) [5] konnte zeigen, dass auch Patienten mit einem hohen Risiko für das Bestehen einer KHK und mit einem Gesamtcholesterin über 135 mg/dl von einer Therapie mit Simvastatin profitieren (NNT 56 bezogen auf fünf Jahre). Auch für Atorvastatin wurde im Rahmen der CARDS-Studie [12] ein Nutzennachweis für Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer KHK erbracht. Generell wird hier aber deutlich, wie wichtig eine genaue Risikoeinschätzung beim einzelnen Patienten ist, um ihn nicht unnötig einer Therapie auszusetzen, von der er keinen Nutzen und somit nur das Risiko unerwünschter Wirkungen hätte.

Therapieziele, -durchführung und -kontrolle

Die Behandlung sollte bei bestehender koronarer Herzerkrankung mit 40 mg Simvastatin (oder Pravastatin) erfolgen. Andere Statine sind bezüglich harter Endpunkte bei bestehender KHK nicht ausreichend untersucht worden. Bei hohem Risiko für eine KHK kann zur Primärprävention Simvastatin eingesetzt werden.

Die Ausrichtung der Statintherapie anhand eines HDL- oder LDL-Zielbereichs ist nicht notwendig, weil die Überlegenheit eines solchen Vorgehens nicht belegt ist. Somit muss das Ziel derzeit lauten: Hochrisikopatienten erkennen und behandeln. Eine Kontrolle des Cholesterins ist also nicht erforderlich.

› **Cave:** Besonderes Augenmerk sollte auf unerwünschte Wirkungen der Statine gelenkt werden wie Myopathie, Asthenie, Rhabdomyolyse, Interferenzen insbesondere bei systemischer Antikoagulation und Therapie mit Psychopharmaka.

Weitere Hinweise zur lipidmodifizierenden Therapie finden Sie im Herz-Kreislauf-Kapitel 2.1.

Literatur

1 Kaiser T, Franz H, Jennen E, Kleespies C, Krones R, Waltering A, Sawicki PT. Arbeitsgruppe Praktische evidenzbasierte Medizin, St. Franziskus Hospital, Köln, und DIeM – Institut für evidenzbasierte Medizin, Köln. Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen. Methodik der Erstellung evidenzbasierter Entscheidungsgrundlagen, Version 2 (März 2004). http://www.dmp-aok.de/bund/rd/pdf/EG_Methoden_200403.pdf

2 Kaiser T, Krones R, Sawicki PT für die Arbeitsgruppe Praktische evidenzbasierte Medizin, St. Franziskus Hospital, Köln, und DIeM – Institut für evidenzbasierte Medizin, Köln. Entscheidungsgrundlage zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen für Dia-betes mellitus Typ 1, Version 2 (2003). http://www.dmp-aok.de/bund/rd/pdf/diabetes1-ebm.pdf

3 Kaiser T, Krones R, Sawicki PT für die Arbeitsgruppe Praktische evidenzbasierte Medizin, St. Franziskus Hospital, Köln, und DIeM – Institut für evidenzbasierte Medizin, Köln. Entscheidungsgrundlage zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen für Diabetes mellitus Typ 2, Version 2 (2003). http://www.dmp-aok.de/bund/rd/pdf/diabetes2-ebm.pdf

4 Vierte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) vom 27. Juni 2002; Anlage 1
Siebente Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (7. RSA-ÄndV) vom 28. April 2003
Neunte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (9. RSA-ÄndV) vom 18. Februar 2004

5 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 360 (2002), 7–22

7 The University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII: Evaluation of insulin therapy: final report. Diabetes 31 (1982), Suppl. 5, 1–26

8 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 352 (1998), 837–853

9 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 352 (1998), 854–865

10 Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Research and Clin Pract 28 (1995), 103–117

11 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329 (1993), 977–986

12 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al on behalf of the CARDS investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 364 (2004), 685–696

13 Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al. Risk of malginancies in patients with diabetes treated wit human insulin analogues: a cohort study. Diabetologica 2009, Epub: 26. Juni 2009; DOI 10.1007/s00125-009-1418-4

Am Anfang steht immer die **Risikoanalyse.**

Ein Statin für alle kardiovaskulären Hochrisikopatienten – unabhängig vom Cholesterinspiegel!

Uta Katharina Schmidt-Göhrich,
Henna Sihvonen-Riemenschneider, Antje Bergmann

Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenkrankheiten gehören zu den häufigsten (Begleit-)Erkrankungen in Deutschland. Ziele der medikamentösen Therapie sind die klinische und laborchemische Euthyreose sowie die Vermeidung und Verringerung allgemeiner und lokaler Symptome wie Herzrhythmusstörungen oder Engegefühl im Halsbereich. In diesem Kapitel werden die therapeutischen Optionen beschrieben.

Vor jeder Therapie muss eine sekundäre Schilddrüsenerkrankung ausgeschlossen werden.

Die häufigste Schilddrüsenerkrankung in Deutschland ist die **diffuse** oder **nodöse Struma**. Da sie oft weder klinische Beschwerden noch hormonelle Störungen verursacht, wird die Therapienotwendigkeit immer wieder kritisch diskutiert [5].

In der Regel äußern sich Erkrankungen der Schilddrüse jedoch in Funktionsstörungen, entweder einer **Hypo-** oder **Hyperthyreose**. Meist verursachen nur die manifesten Störungen klassische klinische Symptome. Nicht selten werden dagegen die latenten Dysfunktionen vom Patienten nicht oder kaum wahrgenommen; häufig handelt es sich um einen Laborzufallsbefund.

Je älter die Patienten sind, desto geringer sind meist die klassischen klinischen Symptome. Andererseits treten im höheren Lebensalter vermehrt Erkrankungen auf, die – oder deren Behandlung – die Schilddrüsenfunktion beeinflussen. Vor jeder Therapie einer thyreoidalen Dysfunktion muss daher unbedingt eine zuverlässige Diagnostik mit Ausschluss iatrogener, medikamentöser und anderer sekundärer – ggf. kausal behandelbarer – Schilddrüsenerkrankungen erfolgen.

Umstritten: Muss bei latenter Hypothyreose (TSH zwischen 4,2 und 10 mU/l) substituiert werden?

Hypothyreose

Das Spektrum der Ursachen einer Hypothyreose reicht von kongenitalen Schilddrüsenhypoplasien bis zur iatrogenen Unterfunktion durch Medikamente, nach OP oder Radiojodtherapie. Wichtig ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung physiologischer und nicht substitutionsbedürftiger niedriger Schilddrüsenhormonspiegel bei schweren Erkrankungen (z. B. Low-T3/T4-Syndrome bei Sepsis u. ä.).

So vielfältig die Ursachen der Hypothyreose sind, so übersichtlich ist die Therapie dieser Funktionsstörung. Unabhängig von der Ätiologie ist das Ziel stets die (meist lebenslange) Substitution des fehlenden Hormons unter Vermeidung von Nebenwirkungen. Mittel der ersten Wahl ist Levothyroxin (L-Thyroxin). Nach oraler Einnahme wird es bis zu 80 % resorbiert; aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit ist der Serumspiegel ziemlich konstant [2].

Die gelegentlich empfohlene Kombinationstherapie mit T3 plus T4 spielt im klinischen Alltag heute kaum eine Rolle. Das Monopräparat Levothyroxin ist in der Regel sehr gut verträglich und – richtig dosiert – nahezu nebenwirkungsfrei. Absolute Kontraindikationen existieren de facto nicht.

Umstritten ist die Substitutionsnotwendigkeit bei latenter Hypothyreose. Nach aktuellen Studien („Lausanne"-Studie) ergab die Hormongabe bei TSH-Spiegeln bis 10 mU/l keine Vorteile z. B. hinsichtlich der Verhinderung einer Herzinsuffizienz [5]. Allerdings profitieren etliche Patienten hinsichtlich Wohlbefinden, besserer Leistungsfähigkeit und Stimmungsaufhellung von niedrigdosierten Levothyroxingaben. Das ebenso erhöht erscheinende Osteoporoserisiko wird kontrovers diskutiert [7, 9]. Die Entscheidung ist jeweils individuell für und mit jedem Patienten zu fällen, wobei aufgrund der preiswerten Medikamente der finanzielle Aspekt glücklicherweise nicht im Vordergrund steht.

Therapieziele/-kontrolle

- Klinisch: Symptomfreiheit, keine Nebenwirkungen durch Hormonsubstitution;
- laborchemisch: Euthyreose (TSH im Normbereich, T3(fT3) im Normbereich [nicht darüber! = Hyperthyreosis factitia], fT4 im oberen Normbereich, ggf. diskret erhöht akzeptabel).
- **Cave:** Hat der Patient sein Präparat unmittelbar vor der Blutentnahme eingenommen?

Dosierung

- Stets individuell und einschleichend;
- Thyroxinbedarf individuell sehr unterschiedlich;
- orientierend: Tagesbedarf ca. 2 µg/kg Körpergewicht;
- je älter der Patient, desto niedriger der Bedarf;

› **Faustregel: Vorsichtig dosieren bei**
- **älteren Patienten,**
- **längerer Dauer der Hypothyreose,**
- **stark ausgeprägter Symptomatik und**
- **Begleiterkrankungen, insbesondere kardialen.**

Dosierungsbeispiele:
- Jung, gesund, keine Nebenerkrankungen: Beginn mit 50 µg Levothyroxin, zügige Steigerung;
- älter, multimorbid: Beginn mit 12,5–25 µg Levothyroxin, langsame (ca. alle vier Wochen) Steigerung um 12,5–25 µg bis zum Erreichen der Zieldosierung [4, 5]

Mit den seit Kurzem verfügbaren „Zwischendosierungen" wie 88 oder 137,5 µg Levothyroxin kann noch besser individuell dosiert werden.

Wichtig: Den Patienten über mögliche Nebenwirkungen der Hormonsubstitution informieren, insbesondere über Palpitationen und Tachykardien kurz nach Einnahme; damit lassen sich Adhärenzprobleme vermeiden. Sofern es sich nicht um echte Überdosierungen handelt, verschwinden diese Beschwerden nach kurzer Gewöhnungsphase [1, 2, 7–10].

Besonderheiten

Therapie bei klinischen Beschwerden wie Druck und Engegefühl im Hals, Unverträglichkeit gegenüber einengender Bekleidung (Rollkragen, Krawatten) und anderen „diffusen" Symptomen: Die Patienten profitieren oft subjektiv von niedrig dosiertem Levothyroxin, die Therapie muss aber insbesondere angesichts möglicher somatoformer Störungen kritisch hinterfragt werden.

Frauen sind viel häufiger von Schilddrüsenerkrankungen betroffen als Männer. Insbesondere bei **Frauen im gebärfähigen Alter** ist unbedingt auf eine adäquate Therapie (Euthyreose!) zu achten, da hier auch subklinische und latente Funktionsstörungen gravierende Folgen für die Frauen, ihre Fertilität und die Entwicklung des Feten haben können.

Hyperthyreose

Häufige Ursachen sind Autoimmunerkrankungen (M. Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis), funktionelle Autonomie der Schilddrüse (unifokal, multifokal, diffus = Thyreoiditis [subakute Thyreoiditis de Quervain, Post-partum-Thyreoiditis]), iatrogen (Strahlenthyreoiditis, Jodexzess z. B. durch Kontrastmittelapplikation), medikamentös: Amiodaron, überdosiertes Levothyroxin (Hyperthyreosis factitia). Seltene Ursachen sind u. a. ein TSH-produzierender Hypophysentumor, Beta-HCG-assoziierte Hyperthyreose (Schwangerschaft, Blasenmole, Chorionkarzinom, Hodentumor), (Para-)Neoplasie, dystope Schilddrüse (retrosternal, Struma ovarii), familiäre nicht autoimmune Hyperthyreose (TSH-Rezeptormutation) oder eine zentrale partielle Schilddrüsenhormon-Resistenz. Ein medikamentös induzierter erniedrigter TSH-Spiegel (schwierige Abgrenzung zur subklinischen Hyperthyreose) kommt vor unter Amiodaron, Dopamin, Levodopa, Dopaminagonisten, Glukokortikoiden, Somatostatinanaloga, Pyridoxin, Methadon u. a. [3].

Therapieziele

Auch hier ist das Ziel die Normalisierung des TSH-Wertes mit euthyreoten Schilddrüsenhormonspiegeln und klinischer Beschwerdefreiheit:
› **Versuch der Kausaltherapie/Vermeidung bzw. Absetzen der Noxe;**
› **ablative Verfahren: OP, Radiojodtherapie;**
› **medikamentöse Therapie.**

Indikationen zur medikamentösen Therapie:
› **vorbereitend z. B. vor Radiojodtherapie oder Operation (niedrigeres Risiko bei Euthyreose);**
› **überbrückend bis zur Remission (z. B. bei M. Basedow);**
› **als Langzeittherapie;**
› **zur Prophylaxe einer Hyperthyreose bei unklarer Schilddrüsenstoffwechsellage und geplanter Jodkontrastmittel-Exposition (z. B. vor Herzkatheteruntersuchung, Angiografie, CT o. ä.).**

Gebräuchliche Thyreostatika, Dosierung

› **Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil;**
› **Perchlorat.**

Die Wirksamkeit der Thyreostatika hängt von der alimentären Jodversorgung ab: Je stärker ein Jodmangel ist, desto geringer ist die nötige Dosis. Daher werden in Deutschland insgesamt relativ niedrige Dosierungen benötigt (Tab. 2.5.1). Als Faustregel (nach Hörmann [4]) gilt, dass man eher niedrig dosieren sollte; hohe Dosierungen nur bei schwerer Hyperthyreose mit ausgeprägten klinischen Beschwerden oder bei jodinduzierter Hyperthyreose. Dosisreduktion nach Erreichen einer peripheren Euthyreose (TSH kann noch supprimiert sein)!

Wichtig: Die klinische Wirkung tritt oft verzögert ein, weil Hormon bis zur Entleerung der follikulären Speicher freigesetzt wird. Die meisten Patienten erreichen eine euthyreote Stoffwechsellage nach etwa drei bis sechs Wochen.

Im weiteren Verlauf sind regelmäßige Dosisanpassungen erforderlich – immer mit dem Ziel, eine möglichst niedrige Dosis an Thyreostatika einzuset-

Levothyroxin bei älteren Patienten: **„Start low, go slow!"**

Frauen im gebärfähigen Alter sollten immer euthyreot eingestellt werden.

Thyreostatika eher niedrig dosieren

Tab. 2.5.1 Dosierung von Thyreostatika (nach [4])

Präparat	Initialdosis (mg/d)	Erhaltungsdosis (mg/d)
› Thiamazol	10–30 (einmal täglich)	2,5–10 (einmal täglich)
› Carbimazol	15–30 (einmal täglich)	5–15 (einmal täglich)
› Propylthiouracil	150–200	50–100
› Perchlorat	1200–2000	100–400

zen. Anzustreben sind periphere Schilddrüsenhormone im euthyreoten Bereich sowie ein TSH-Wert, der die untere Grenze des Labornormbereichs möglichst nicht unterschreitet (TSH > 0,25–0,5 mU/l). Eine Langzeittherapie über mehr als zwei Jahre sollte zwar möglichst vermieden werden, ist aber bei fehlenden Therapiealternativen und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen insbesondere bei älteren Patienten meist problemlos möglich [6].

Thyreostatische Therapie: Das TSH sollte nicht unter 0,25–0,5 mU/l fallen.

Als leichte Nebenwirkungen von Thyreostatika können gelegentlich auftreten: Strumawachstum (insbesondere bei hoher Dosis und Überdosierung); Pruritus, allergische Exantheme, Urtikaria; Leukopenie; diskrete Transaminasenerhöhung; diffuse Muskel- und Gelenkbeschwerden; gastrointestinale, Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigungen; Kopfschmerzen; Haarausfall (meist nicht von Hyperthyreose selbst abzugrenzen); Gewichtszunahme (im Allgemeinen Ausgleich des während der Hyperthyreose erfolgten Gewichtsverlusts, insbesondere von Frauen oft als problematisch empfunden!).

Seltene, aber gravierende Nebenwirkungen sind:

- **Agranulozytose (0,1–0,6 %);**
- **Panzytopenie, Thrombopenie, aplastische Anämie;**
- **Cholestase;**
- **Lupus erythematodes, allergische Vaskulitis;**
- **Hypoglykämie (Antikörper gegen Insulin);**
- **insbesondere bei betagten Patienten: Hyponatriämie.**

Die Nebenwirkungsrate lässt sich bei regelmäßigen klinischen und Laborkontrollen (Ziel-TSH etwa 0,25–0,8 mU/l, Empfehlungen variieren) minimieren. Bei zu erwartender Langzeittherapie empfiehlt sich die rechtzeitige Gabe von niedrig dosiertem Levothyroxin, um dem strumigenen Effekt entgegenzuwirken [1, 6].

Symptomatische Therapie bei Hyperthyreose

Betablocker bei Hyperthyreose: Vorsicht bei kardialer Dekompensation!

Im Vordergrund stehen dabei im Allgemeinen tachykarde Herzrhythmusstörungen und Palpitationen. Mittel der Wahl sind nicht selektive Betablocker (z. B. Propranolol). Propranolol dämpft die sympathische Übererregbarkeit und hemmt die Konversion von T4 zu T3. Die Dosierung beträgt dreimal täglich 10–40 mg oral. Meist genügt die Gabe in der Frühphase der Hyperthyreose bis zum Erreichen von Symptomfreiheit. **Vorsicht** bei Patienten mit kardialer Dekompensation!

Als allgemeine symptomatische Maßnahmen bei Hyperthyreose werden krankheitsadaptierte Lebensführung und Nikotinkarenz empfohlen; andernfalls drohen eine Verschlimmerung der Beschwerden und ein erhöhtes Rezidivrisiko.

Fazit

Die Therapieentscheidung bei Schilddrüsenerkrankungen ist immer individuell zu treffen. Entscheidend sind das Beschwerdebild und der Leidensdruck, die Komorbidität sowie der Grund und das Ausmaß der Schilddrüsendysfunktion. Wichtig ist ein sorgfältiges Therapiemonitoring. Insgesamt steht heute eine übersichtliche, im Allgemeinen sehr gut wirksame, gut verträgliche und relativ preiswerte Auswahl an Schilddrüsenmedikamenten zur Verfügung.

Literatur

1 Christ-Crain M et al. Effect of L-thyroxine replacement therapy on surrogate markers of skeletal and cardiac function in subclinical hypothyroidism, Endocrinologist 14 (2004), 161–166
2 Escobar-Morreale HF et al. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. Annals of internal medicine 142 (2005), 412–424
3 Hampel R. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen, 2., neubearbetete Auflage, 2002
4 Hörmann R et al. Therapie innerer Krankheiten; Erkrankungen der Schilddrüse, 11., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, 2005
5 Ochs N et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. Ann Intern Med 148 (2008), 832–845
6 Peixoto MC et al. Antithyroid drugs for the treatment of graves disease: A randomized clinical trial, Endocrinologist 16 (2006), 344–348
7 Razvi S et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial, The Journal of clinical endocrinology and metabolism 92 (2007), 1715–1723
8 Rodriguez T et al. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. Endocr Pract 11 (2005), 223–233
9 Roos A et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. Archives of internal medicine 165 (2005), 1714–1720
10 Siegmund W et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. Clinical endocrinology 60 (2004), 750–757
11 Slawik M et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 92 (2007), 4115–4122

Klaus Krüger

Rheumatoide Arthritis

Mit einer Prävalenz von 0,6–0,8 % ist die rheumatoide Arthritis (RA; früheres Synonym: chronische Polyarthritis) die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. Sie führte früher fast unvermeidlich zu progredienter Zerstörung des Bewegungsapparats, Invalidisierung und Lebensverkürzung. Heute ist die RA dank wesentlicher Fortschritte gut behandelbar.

Die wichtigsten Voraussetzungen für die Verbesserung der Prognose bei RA sind zunächst einmal frühe Diagnosestellung (im Idealfall innerhalb von drei Monaten nach Symptombeginn) und die Abschätzung des im Einzelfall zu erwartenden Verlaufs. Hieraus leitet sich der individuelle Therapieplan ab, der ebenfalls ohne Zeitverzug in die Tat umgesetzt werden sollte.

In der interdisziplinären Leitlinie „Management der frühen RA“ [1] sind als wichtigste Verdachtsmomente genannt:

- seit über sechs Wochen bestehende Schwellungen in mehr als zwei Gelenken sowie (in zweiter Linie)
- symmetrisches Verteilungsmuster und
- mindestens einstündige Morgensteifigkeit.

- **Cave:** Sind diese Kriterien erfüllt, sollte der Patient sofort zur weiteren Abklärung zum internistischen Rheumatologen überwiesen werden.

Die deutlich verbesserte Behandelbarkeit der RA fußt zum einen auf Fortschritten bei der Früherkennung (gemäß dem o.g. Vorgehen), zum anderen auf der Entwicklung neuer hochwirksamer Substanzen, aber auch auf der Etablierung neuer Strategien beim Einsatz der bisher vorhandenen Möglichkeiten.

Behandlungsmanagement

Ein RA-Patient sollte von Beginn an im frühen Verlauf der Erkrankung engmaschig, d.h. alle sechs bis zwölf Wochen, gesehen werden. Dabei wird die Therapie modifiziert, wenn die Behandlungsziele verfehlt wurden. Dieses als „Tight Disease Control“ bezeichnete Vorgehen hat in großen kontrollierten Studien zu einem hohen Anteil von kompletten Remissionen geführt [2, 3].

Die komplette Remission ist heute das wesentliche Behandlungsziel für jeden Patienten mit früher RA. Zur Sicherung einer Remission und zur Dokumentation der Krankheitsaktivität im Langzeitverlauf wird der „Disease Activity Score 28“ (DAS 28, siehe Kasten) bestimmt. Eine Remission ist bei einem DAS 28 unter 2,6 erreicht. Die erweiterte Definition der Remission beinhaltet darüber hinaus das Fehlen fortschreitender Destruktionen in der bildgebenden Untersuchung sowie das Fehlen funktioneller Einschränkungen. Ist keine Remission erreichbar, sollte das Ziel mindestens eine gute Response (DAS 28 < 3,2) ohne radiologische Progression sein.

Spätestens mit Sicherung der Diagnose sollte eine Basistherapie beginnen. Im Allgemeinen wird bei aktiver Erkrankung Methotrexat in Kombination mit einem niedrigdosierten Glukokortikoid zum Einsatz kommen. Gelingt innerhalb von drei Monaten trotz Dosisoptimierung keine Stabilisierung, erfolgt eine Therapieeskalation, im Allgemeinen durch Hinzufügen weiterer Basistherapeutika; in Fällen mit schlechter Prognose (z.B. frühe Destruktionszeichen) oder Unverträglichkeit gegenüber Basistherapeutika wird früh ein Biologikum verordnet. Auch innerhalb der Gruppe der Biologika gibt es mehrere Alternativen, sodass bei mangelnder Wirksamkeit oder Verträglichkeit ein erfolgversprechender Wechsel möglich ist.

Mit diesem konsequenten Vorgehen gelingt es heute, einen großen Teil der RA-Patienten stabil einzustellen und eine hohe Lebensqualität sowie die komplette Arbeitsfähigkeit zu erhalten bzw. wiederherzustellen.

Für jeden RA-Patienten ist eine Basistherapie obligat!

Tight Disease Control ermöglicht vielen Patienten eine komplette Remission.

Disease Activity Score 28 (DAS 28)

Der DAS ist das wichtigste Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolgs bei rheumatoider Arthritis. Am häufigsten angewendet wird der DAS 28, der 28 festgelegte Gelenke erfasst. Die einzelnen Komponenten sind:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke,
- Anzahl der geschwollenen Gelenke,
- globale Krankheitsaktivität gemäß der Einschätzung durch den Patienten auf der visuellen Analogskala (VAS, 100 mm lang),
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (mm in der ersten Stunde).

Therapie

Wichtigste Basismaßnahmen

Nach Abklingen der akuten Symptome ist Bewegungstherapie für den RA-Patienten obligat. Später kann auf intermittierende gezielte Krankengymnastik übergegangen werden. Krankengymnastische Übungen sollten erlernt und dann auch regelmäßig selbstständig durchgeführt werden. Bei guter Krankheitseinstellung ist auch sportliche Betätigung sinnvoll. Was hierbei für den einzelnen Patienten sinnvoll (und nicht schädlich) ist, muss individuell entschieden werden.

Bewegungstherapie ist nach Abklingen der akuten RA-Symptome obligat.

Ergotherapie mit motorisch-funktionellen Übungen, Gelenkschutztraining, Schienenversorgung sowie Ausrüstung mit Hilfsmitteln gehören ebenfalls zu den Maßnahmen, die dem RA-Patienten verordnet werden sollten. Zum therapeutischen Gesamtprogramm sollten schließlich Patientenschulung und psychosoziale Betreuung gehören.

Symptomatische Therapie

Zur Bekämpfung von Schmerz und Entzündung bei RA werden in erster Linie traditionelle nicht steroidale Antirheumatika (tNSAR) wie Diclofenac oder Ibuprofen sowie Coxibe (Celecoxib und Etoricoxib) verwendet. NSAR greifen nicht langfristig in den Krankheitsprozess ein und sind daher nur eine unterstützende symptomatische Therapie, z.B. als Erstmaßnahme im frühen, diagnostisch noch unklaren Krankheitsstadium und später begleitend in Phasen mit starken Beschwerden [4]. In Anbetracht der Fortschritte bei der Krankheitskontrolle werden diese Substanzen heute nur noch intermittierend gemäß Bedarf eingesetzt.

Coxibe besitzen eine den tNSAR äquivalente Wirksamkeit. Sie sind teurer, weisen aber für drei Gruppen von Risikopatienten Verträglichkeitsvorteile auf [5, 6]: bei erhöhtem gastrointestinalen Risiko, bei erhöhtem Blutungsrisiko und bei bekannter Überempfindlichkeit auf tNSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure).

Reine Analgetika wie Opioide oder Opiate sind bei entzündlich-rheumatischen Grunderkrankungen wegen nur marginaler antiphlogistischer Wirkung und fehlender Beeinflussung des funktionellen Outcomes eine zweitrangige Alternative [7]; für eine den NSAR ebenbürtige Wirkung gibt es keinerlei Evidenz. Sie finden daher vorwiegend bei Kontraindikationen für NSAR oder im Einzelfall mit hohem Schmerzpotenzial in Kombination mit NSAR Verwendung. Dieser kombinierte Einsatz kann durch niedrigere benötigte Dosen der Einzelkomponenten die Verträglichkeit verbessern [1].

Gastrointestinale Nebenwirkungen sind das quantitativ bei Weitem wichtigste Risiko der tNSAR-Therapie und müssen bei RA-Patienten besonders beachtet werden, weil sich wegen der Schwere der Grunderkrankung, der Komedikation mit Glukokortikoiden und der Komorbiditäten Risikofaktoren oft häufen. Daneben ist vor allem auf erhöhte kardiovaskuläre und renale sowie kutane Nebenwirkungen zu achten [4]. Bezüglich der gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken wurden von den Zulassungsbehörden verschärfte Kontraindikationen formuliert (Tab. 2.6.1.1).

Tab. 2.6.1.1 Gastrointestinale und kardiovaskuläre Kontraindikationen für tNSAR und Coxibe (EMEA/CHMP/343456/2005)

	tNSAR*	Coxibe*
Gastrointestinal		
› NSAR-bedingte gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese	Kontraindikation	Warnhinweis
› Rezidivierend aufgetretene peptische Ulzera und Blutungen in der Anamnese	Kontraindikation	Warnhinweis
› Aktives peptisches Ulkus oder Blutung	Kontraindikation	Kontraindikation
Kardiovaskulär		
› Herzinsuffizienz NYHA III–IV NYHA II	Kontraindikation Warnhinweis	Kontraindikation Kontraindikation
› Klinische gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung	Warnhinweis	Kontraindikation
› Hypertonie	Warnhinweis	Warnhinweis**

* Generell gilt als Vorsichtsmaßnahme: die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum anwenden!

** Nicht ausreichend eingestellter Blutdruck ist eine Kontraindikation für Etoricoxib.

Glukokortikoide

Auch nach mehr als 50 Jahren Anwendung sind Glukokortikoide ein unverzichtbarer Bestandteil der Therapie bei RA [8]. Sie finden in verschiedenen Einsatzformen Verwendung:

- **intraartikuläre Gabe bei hoher Aktivität in einzelnen Gelenken (Dosis von der Gelenkgröße abhängig),**
- **kurzfristige Stoßtherapie bei akuten Schüben (Startdosis 20–60 mg Prednisolon/Tag, danach rasche Reduktion),**
- **Dauertherapie im Niedrigdosisbereich (≤ 7,5 mg Prednisolon/Tag),**
- **intravenöse Pulstherapie bei lebensbedrohlichen Situationen oder höchster Aktivität (250–1000 mg Prednisolon an drei aufeinanderfolgenden Tagen).**

Die Erkenntnis, dass Glukokortikoide im Niedrigdosisbereich von Beginn an eine basistherapeutische Wirkung mit Verlangsamung der Destruktionen besitzen, kann heute aufgrund diverser kontrollierter Studien als evidenzbasiert gelten [9, 10]. Sie sind deshalb von Beginn an eine obligate Komponente der Basistherapie. Der optimale Zeitpunkt des Absetzens ist bisher ungeklärt; die Therapiedauer wird deshalb pragmatisch in Abhängigkeit vom individuellen Verlauf bestimmt.

Glukokortikoide haben eine Vielzahl potenzieller Nebenwirkungen [8], für deren Auftreten und Ausprägung Dosis und Therapiedauer entscheidend sind. Im Niedrigdosisbereich ist vor allem auf Osteoporose, Hautatrophie mit Einblutungen und Katarakt zu achten. Mit höheren Dosen steigen daneben u.a. auch das Risiko für Glaukom, kardiovaskuläre Nebenwirkungen (z.B. Hypertonie), das Infektionsrisiko, der negative Einfluss auf den Glukosestoffwechsel sowie die Häufigkeit psychischer Nebenwirkungen. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind unter Monotherapie mit Glukokortikoiden kaum zu erwarten, bei der häufig verordneten Kombination mit NSAR besteht aber ein hohes Risiko.

Spezifische krankheitsmodulierende Therapie

Basistherapeutika (Disease Modifying Antirheumatic Drugs = DMARDs): Jede aktive Form einer RA muss mit DMARDs (oder Biologika) behandelt werden, weil nur durch diese Therapie in den Krankheitsverlauf eingegriffen werden kann; dies ist durch eine Vielzahl kontrollierter Studien belegt [11]. Im Unterschied zu Symptomatika wirken DMARDs jedoch verzögert und haben keine direkten schmerzlindernden Effekte. Tab. 2.6.1.2 listet die wichtigsten DMARDs mit Wirkbeginn und aktuellem Stellenwert auf. Im Folgenden wird exemplarisch ausführlicher auf das meistverwendete DMARD Methotrexat (Mtx) eingegangen.

Mtx ist bei aktiver RA weltweit das DMARD der ersten Wahl [12]; etwa 70 % der RA-Patienten in Deutschland erhalten diese Substanz in Mono- oder Kombinationstherapie. Etwa 30–40 % der Patienten mit früher RA sind durch Mtx-Monotherapie in Remission zu bringen [3]. Mtx wird im Allgemeinen in einem Dosisbereich von 7,5–25 mg einmal wöchentlich verabreicht. Die Startdosis liegt bei 10–15 mg und wird bei guter Verträglichkeit schrittweise gesteigert [13, 14]. Bei der mit höheren Kosten verbundenen parenteralen Verabreichung ist evidenzbasiert ein schnellerer Wirkungseintritt gegeben [15], auch die Verträglichkeit ist häufig besser.

Tab. 2.6.1.2 Die wichtigsten Basistherapeutika (DMARDs) mit Wirkbeginn und Stellenwert

Substanz	Wirkbeginn	Bemerkung
› Methotrexat (Mtx)	2–3 Monate	Mittel der ersten Wahl für Mono- und Kombinationstherapie
› Sulfasalazin	3–4 Monate	Monotherapie nur bei geringer Aktivität
› Leflunomid	2–3 Monate	Erstes Reservepräparat bei Mtx-Kontraindikationen/-Unverträglichkeit
› Hydroxychloroquin	6 Monate	Fast nur noch in der Kombinationstherapie verwendet (schwach wirksam)
› Ciclosporin	2–3 Monate	Vorwiegend in der Kombinationstherapie verwendet
› Gold, Azathioprin	Heute nur mehr als Reservepräparate verwendet	

Mtx besitzt eine sehr günstige Kosten-Nutzen- und Nutzen-Risiko-Bilanz, allerdings ist in 10–30 % der Fälle mit Abbruch der Therapie wegen Toxizität zu rechnen [14]. Am häufigsten treten Übelkeit, Anstieg der Leberwerte, Schwindel und Benommenheit sowie Schleimhautschäden (Stomatitis) und Haarausfall auf. Selten, aber gefürchtet, sind Knochenmarkstoxizität und eine allergische Pneumonitis, die durch trockenen Reizhusten und zunehmende Dyspnoe auffällt. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zu toxischer Erhöhung des Mtx-Spiegels, weshalb eine vorbestehende Niereninsuffizienz eine Kontraindikation ist.

Jede DMARD-Therapie erfordert regelmäßige **Laborkontrollen!**

› **Cave:** **Wie bei allen DMARDs sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen nötig: bei Mtx im ersten Monat wöchentlich, im zweiten und dritten Monat zweiwöchentlich, dann monatlich (nähere Einzelheiten siehe [17]). Mtx weist eine gefährliche toxizitätssteigernde Interaktion mit dem Antibiotikum Trimethoprim-Sulfmethoxazol auf.**

Als Alternativen zu Mtx stehen bei geringer Krankheitsaktivität Sulfasalazin und bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit erstrangig Leflunomid zur Verfügung. Weitere Reservepräparate sind bei sehr geringer Aktivität Hydroxychloroquin und bei höherer Aktivität Ciclosporin, parenterales Gold oder Azathioprin. Einzelheiten zu diesen Wirkstoffen sind substanzbezogenen Therapieblättern auf der Internetseite der Fachgesellschaft zu entnehmen, die in Arzt- und Patientenversion vorgehalten werden [17].

Methotrexat sollte nur bei normaler Nierenfunktion eingesetzt werden.

Stellt sich unter Mtx-Monotherapie nicht innerhalb von drei Monaten ein ausreichender Therapieerfolg ein, ist im Allgemeinen eine Kombinationstherapie

mit weiteren DMARDs die nächste Therapiestufe. Evidenzbasiert haben sich hierbei die Kombinationen Mtx + Leflunomid, Mtx + Ciclosporin und Mtx + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin als wirksam erwiesen; der zusätzliche Einsatz eines Glukokortikoids steigert den Therapieerfolg noch [3, 18].
Eine Basistherapie muss bei aktiver Erkrankung im Allgemeinen auf Dauer durchgeführt werden, nur in wenigen Fällen hält eine Remission auch nach Absetzen der DMARDs an.

Biologika in Form von Hemmstoffen der proinflammatorischen Zytokine TNF-alpha, Interleukin-1 und Interleukin-6 sowie Hemmstoffen von B-Lymphozyten und Inhibitoren der T-Zell-Aktivierung stehen für die RA-Behandlung seit einigen Jahren zur Verfügung. Sie haben die Behandlungsmöglichkeiten revolutioniert. Tab. 2.6.1.3 gibt eine Übersicht über die zugelassenen Substanzen und ihre wichtigsten Eigenschaften. Am längsten zugelassen sind die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab.

Biologika
können allgemein nach zwei erfolglosen Basistherapien vom internistischen Rheumatologen verordnet werden.

Entsprechend den Therapieempfehlungen der Fachgesellschaft [19] können Biologika nach Versagen mindestens *zweier* Basistherapien (in besonders begründeten Fällen, z. B. rasche Progression, auch früher) eingesetzt werden, nach internationalen Guidelines [20] bereits nach *einer* nicht erfolgreichen Basistherapie. Diese Restriktionen beruhen auf den vergleichsweise hohen Kosten dieser Therapieform (etwa 15 000–30 000 Euro/Jahr). Trotz dieser Kosten erscheint in Anbetracht der guten Wirksamkeit dieser Therapie ein Anteil von weniger als 5 % mit Biologika behandelter deutscher RA-Patienten – vor allem im internationalen Vergleich – sehr niedrig [21]. Indikationsstellung zu dieser Therapie und Therapieüberwachung sollten durch den erfahrenen Spezialisten, in der Regel den internistischen Rheumatologen, erfolgen.
Durch den Einsatz von Biologika kann die Rate an Remissionen im Vergleich zu einer DMARD-Therapie verdoppelt werden [22], bei fast allen Patienten gelingt eine Blockierung der radiologischen Progression. Daneben wurde für diese Therapie in kontrollierten Studien eine signifikante Verbesserung des Funktionsstatus, der Lebensqualität und der Arbeitsfähigkeit – jeweils im Vergleich zu Mtx-Monotherapie – nachgewiesen. Erste Hinweise gibt es auch auf eine Reduzierung der Mortalität. Die längsten und meisten Erfahrungen liegen dabei für die TNF-alpha-Inhibitoren vor, ähnliche Ergebnisse ließen sich jedoch auch für Rituximab, Abatacept und Tocilizumab belegen, Wirksamkeitsvergleiche zwischen den einzelnen Biologika existieren aber nicht.
Im Allgemeinen werden Biologika in Kombination mit Mtx eingesetzt. Ob nach Versagen des zuerst eingesetzten TNF-alpha-Blockers eher ein zweiter oder eines der anderen Wirkprinzipien zum Einsatz kommen sollte, wird bisher kontrovers diskutiert.

› **Cave: Vor Beginn einer Therapie mit TNF-alpha-Blockern und Abatacept ist ein Tbc-Screening obligat [19, 20]. Wichtigste Nebenwirkung unter Biologikatherapie ist eine Erhöhung des Infektionsrisikos. Schwere Infektionen sind selten, können aber für**

Tab. 2.6.1.3 Biologika, die für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen sind

Substanz	Wirkprinzip	Verabreichung/Dosis	Bemerkung
› Infliximab	Chimärer monoklonaler Antikörper gegen TNF-alpha	i.v.-Infusion, 3 mg/kg KG in Woche 0, 2, 6, 14, dann alle 8 Wochen	Bei rheumatoider Arthritis nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen
› Adalimumab	Humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF-alpha	s.c. 40 mg alle zwei Wochen	Monotherapie und Kombination mit Methotrexat zugelassen
› Etanercept	Löslicher TNF-alpha-Rezeptor	s.c. 25 mg 2 x pro Woche, 50 mg 1 x pro Woche	Monotherapie und Kombination mit Methotrexat zugelassen
› Anakinra	Interleukin-1-Rezeptor	s.c. 100 mg 1 x täglich	bei rheumatoider Arthritis nur noch wenig verwendet
› Rituximab	Chimärer monoklonaler Antikörper gegen B-Lymphozyten (Anti-CD20)	i.v.-Infusionen, 1000 mg an Tag 0 und 14, dann frühestens wieder nach 6 Monaten	Zulassung nach Versagen von TNF-alpha-Blockertherapie in Kombination mit Methotrexat
› Abatacept	Hemmstoff der T-Zell-Aktivierung (Hemmung des kostimulierenden Signals)	i.v.-Infusion, 10 mg/kg KG an Tag 0, 14, 28, danach alle 4 Wochen	Zulassung nach Versagen von TNF-alpha-Blockertherapie in Kombination mit Methotrexat
› Tocilizumab	Interleukin-6-Rezeptorantagonist	i.v.-Infusion, 8 mg/kg KG alle 4 Wochen	Zulassung nach Versagen von Methotrexat; Monotherapie und Kombination mit Methotrexat zugelassen

einzelne Patienten ein gravierendes Problem sein. Bei Infektionen ist die Therapie unbedingt zu unterbrechen, im Zweifelsfall ist (auch wegen eventueller Antibiotikagabe) der Spezialist zu kontaktieren.

Ein erhöhtes Risiko für die Induktion von Tumoren, vor allem Lymphomen, wurde initial befürchtet, scheint aber nach bisheriger Kenntnis nicht zu bestehen, wenngleich die Datenlage noch nicht restlos klar ist. Alle weiteren Nebenwirkungen sind sehr selten, sie können ebenso wie die Kontraindikationen den Therapieblättern der Fachgesellschaft entnommen werden [17].

Fazit

Betreuung und Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis müssen gemeinsam durch Hausärzte und rheumatologische Spezialisten erfolgen. Der Hausarzt hat zunächst die zentrale Aufgabe, die Verdachtsdiagnose schnellstmöglich zu stellen und die Einleitung der individuell optimalen Therapie durch den Spezialisten zu veranlassen. Er muss im weiteren Verlauf außerdem die erforderlichen Zwischenkontrollen vornehmen und wird meist auch der erste Ansprechpartner bei auftretenden Nebenwirkungen sein. Die therapeutische Feinabstimmung und Modifizierung bleibt dem Spezialisten vorbehalten, ebenso das krankheitsspezifische Gesamtmanagement im Verlauf.

Literatur

1 Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 2007
2 Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet 364 (2004), 263–269
3 Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study) – A randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 52 (2005), 3381–3390
4 Kneitz C, Tony HP, Krüger K. NSAR und Coxibe: Aktueller Stand. Internist 47 (2006), 533–540
5 Bolten W, Krüger K, Reiter S. Nichtsteroidale Antirheumatika 2007. Aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung. www.dgrh.de/2038.html, 2007
6 Rostom A, Muir K, Dube C et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: A Cochrane Collaboration systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 5 (2007), 818–828
7 Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ 174 (2006), 1589–1594
8 Dziurla R, Buttgereit F. Glukokortikoide in der Rheumatologie. Z Rheumatol 67 (2008), 583–592
9 Buttgereit F, Burmester G, Bijlsma JW. Krankheitsmodifizierende Effekte bei der rheumatoiden Arthritis durch Glukokortikoide. Z Rheumatol 66 (2007), 522–524
10 Kirwan J, Bijlsma JWJ, Boers M et al. Effects of glucocorticoids on radiological progession in rheumatoid arthritis. Cochrane Databas Syst Rev 2007, Jan 24;1: CD006356
11 Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 148 (2008), 124–134
12 Pincus T, Yazici Y, Sokka T et al. Methotrexate as the "anchor drug" for treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 21 (2003), Suppl 31, S179–S185
13 Cronstein BN: Low-dose Methotrexate: A Mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacol Rev 57 (2005), 163–172
14 Rau R, Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 22 (2004), Suppl 35, S83–S94
15 Braun J, Kästner P, Flaxenberg P et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 58 (2008), 73–81
16 Harten P. Folsäure zur Reduktion der Methotrexat-Toxizität. Z Rheumatol 64 (2005), 353–358
17 www.dgrh.de/therapieempfehlungen.html
18 Van Tuyl LH, Lems WF, Voskuyl AE et al. Tight control and intensified COBRA combination treatment in early rheumatoid arthritis: 90% remission in a pilot trial. Ann Rheum Dis 67 (2008), 1574–1577
19 Manger B, Michels H, Nüsslein HG et al. Neufassung der Empfehlungen der Kommission Pharmakotherapie der DGRh zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Z Rheumatol 66 (2007), 72–75
20 Furst DE, Keystone EC, Kirkham B et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases 2008. Ann Rheum Dis 67 (2008), Suppl 3, iii2–iii25
21 Kobelt G, Jönsson B. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: outcome and cost-utility of treatments. Eur J Health Econ 8 (2008), S95–S106
22 Listing J, Strangfeld A, Rau R et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low – results from RABBIT, the German biologics register. Arthritis Res Ther 8 (2006), R66

Vor dem Einsatz von Biologika muss ein Tbc-Screening erfolgen.

Thomas Rosemann

Arthrose

Degenerative und radiologisch abbildbare Gelenkveränderungen sind primär Ausdruck des physiologischen Alterungsprozesses, der noch keinen Krankheitswert hat. An einer symptomatischen Arthrose leiden in Deutschland etwa 6 % der Bevölkerung [1], wobei die Prävalenz stark mit dem Lebensalter zunimmt (auf rund ein Viertel bei den 60- bis 69-Jährigen [2]). Die Einschränkung der Mobilität und die Schmerzsymptomatik durch eine symptomatische Arthrose beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich.

Übergewicht und Bewegungsmangel erhöhen das Arthroserisiko.

Die Pathogenese der Arthrose ist multifaktoriell, gemeinsame Endstrecke ist eine Schwächung der muskulären und ligamentären Strukturen des Gelenkapparats und eine unphysiologische Verringerung des hyalinen Gelenkknorpels.

Risikofaktoren und konservative Therapie

Adipositas ist der wichtigste modifizierbare Risikofaktor, insbesondere der Gonarthrose. Im Vergleich zu einem Body-Mass-Index (BMI) < 25 kg/m² steigt das Risiko für eine Kniegelenkarthrose bei einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m² für Frauen auf das 4-Fache, bei Männern auf das 4,8-Fache [3]. Eine Gewichtsreduktion um 5,5 kg reduziert das Risiko einer klinisch relevanten Gonarthrose bei Frauen um 50 % [4]. Eine Stärkung der Oberschenkelmuskulatur kann sowohl die Inzidenz als auch den Verlauf einer symptomatischen Arthrose – insbesondere am Kniegelenk – signifikant günstig beeinflussen.

Therapieziel: körperliche Aktivität ohne wesentliche Schmerzen ermöglichen

Der Patient sollte über die Möglichkeit, das Risiko und den Verlauf einer Arthrose durch **Gewichtsreduktion** und **körperliche Aktivität** zu beeinflussen, aufgeklärt werden. Es sollten individuelle Ziele vereinbart und reevaluiert werden.

Ziel einer **proaktiven pharmakologischen Therapie** ist es, körperliche Aktivität weitestgehend schmerzfrei zu ermöglichen. Für die Auswahl des Analgetikums ist es wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine nur intermittierend symptomatische Arthrose oder eine dauerhaft schmerzhafte Affektion handelt und wie ausgeprägt die inflammatorische Komponente ist.

Nichtopioidanalgetika

Paracetamol

Medikament der ersten Wahl ist Paracetamol. Es hat im Vergleich zu **nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR)** ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil [5]. Im Vergleich zu NSAR ist Paracetamol allerdings etwas schwächer analgetisch wirksam und hat zudem keine antiphlogistische Wirkung.

Zieldosis ist die niedrigste Dosis, mit der Schmerzfreiheit bzw. eine akzeptable Lebensqualität erreicht werden kann. Gerade bei Paracetamol aber wird die Maximaldosis von 4000 mg/Tag aus Sorge vor hepatischen Nebenwirkungen oftmals nicht erreicht [6, 7].

Nicht steroidale Antirheumatika/ Antiphlogistika (NSAR)

Nicht steroidale Antirheumatika sind weltweit die meistverordneten Medikamente bei degenerativen Gelenkerkrankungen. Zu unterscheiden sind die nicht selektiven COX-1- und -2-Hemmer, auch als „konventionelle NSAR“ oder „traditionelle NSAR (tNSAR)“ bezeichnet, von den COX-2-selektiven „Coxiben“.

Die Wirksamkeit der tNSAR ist in zahlreichen Studien hinsichtlich Schmerzreduktion und einer klinisch relevanten Funktionsverbesserung belegt. Innerhalb der tNSAR lassen sich hinsichtlich der Wirkung keine wesentlichen Unterschiede erkennen. In der Therapie sind kurz wirksame tNSAR aufgrund der besseren Steuerbarkeit den lang wirksamen vorzuziehen [8–12] (Tab. 2.6.2.1).

Sämtliche NSAR verfügen über ein erhebliches Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial. Sie erhöhen allesamt das Risiko für gastrointestinale, kardiovaskuläre und renale Komplikationen, wobei sie sich vor allem im Hinblick auf die beiden erstgenanten Risiken teilweise deutlich unterscheiden. Bestimmte NSAR (wie z. B. Ibuprofen, Nabumeton und Diclofenac) zeigen dabei ein deutlich geringeres gastrointestinales Komplikationsrisiko als z. B. Azapropazon oder Piroxicam [10, 13–15]. Bei Ketoprofen, Ketorolac und Piroxicam ist ebenfalls aufgrund eines höheren Risikos gastrointestinaler, kardiovaskulärer und kutaner Nebenwirkungen besondere Vorsicht angezeigt [16–18]. Selektive COX-2-Hem-

mer sind den tNSAR weder hinsichtlich ihrer analgetischen noch ihrer antiphlogistischen Wirksamkeit überlegen [19–23].

Gastrointestinale (GI) Komplikationen

Eine NSAR-Therapie steigert das bei älteren Patienten ohnehin erhöhte Risiko für GI-Komplikationen etwa um den Faktor 4. Tab. 2.6.2.2 zeigt Faktoren, die das Risiko gastrointestinaler Komplikationen erhöhen, unabhängig davon, ob unspezifische NSAR oder Coxibe appliziert werden [24]. Nach jahrelanger Diskussion kam die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) zu dem Schluss, dass Coxibe im Hinblick auf die GI-Verträglichkeit keinen wesentlichen und konsistenten Vorteil haben.

Ulkusprophylaxe

Soweit die antiphlogistische Komponente nicht zwingend erforderlich ist, sollte bei Patienten mit erhöhtem Ulkusrisiko auf Paracetamol oder/und schwach wirkende Opioide ausgewichen werden [25–27]. Kommen NSAR zum Einsatz, erweist sich Misoprostol als ähnlich gut wirksam wie der Protonenpumpenhemmer (PPI) Omeprazol; allerdings ist die Adhärenz unter Misoprostol aufgrund häufiger Beschwerden wie Diarrhoe oder Bauchschmerzen deutlich schlechter. H_2-Rezeptorblocker sind den PPI eindeutig unterlegen [28–30], und Antazida eignen sich nicht zur Prophylaxe bei NSAR-Therapie [31–33]. Unter der Kombination von tNSAR und PPI treten am seltensten dyspeptische Beschwerden auf [34, 35], sodass dies die empfohlene Kombination ist. Wichtig ist es, den Patienten adäquat über die Symptome einer möglichen gastrointestinalen Komplikation (unter anderem Oberbauchschmerzen, Teerstuhl) aufzuklären, da sich zeigte, dass Patienten die Medikation oft zu spät absetzen oder den Arzt zu spät informieren [36].

Kardiovaskuläres Risiko

Trotz teilweise widersprüchlicher Metaanalysen ist anzunehmen, dass alle NSAR mit Ausnahme von ASS mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen (Klasseneffekt [37–39]).

Patienten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) oder Antikoagulanzien

Coxibe gehen in einigen Metaanalysen auch bei begleitender ASS-Therapie mit einem höheren kardiovaskulären Risiko einher [40]. Ibuprofen sollte bei Patienten mit einer TAH nicht zum Einsatz kommen, weil es die kardioprotektive Wirkung von Low-Dose-ASS gefährdet [41]. Patienten unter Therapie mit einem TAH (z. B. ASS 100) sollten, wenn möglich, Paracetamol erhalten. Sofern aber die Behandlung mit einem NSAR unumgänglich ist, ist einem konventionellen tNSAR in Kombination mit einem PPI (Omeprazol) der Vorzug zu geben und bei der Applikation ein zeitlicher Abstand zur TAH-Einnahme von mindestens 30 Minuten einzuhalten [31, 42] (vgl. Tab. 2.6.2.3). Unter selektiven COX-2-Hemmern kann sich die Prothrombinzeit erhöhen. Daher sollte insbesondere bei Patienten unter Antikoagulanzien der INR-Wert kontrolliert werden.

Tab. 2.6.2.1 Halbwertszeiten traditioneller NSAR

Substanz	Halbwertszeit (h)
Acetylsalicylsäure (ASS)	2
Ibuprofen	2
Diclofenac-Na	2
Mofebutazon	2
Tiaprofensäure	5
Indometacin	6
Naproxen (+/–)	12–20
Meloxicam (o)	>20
Lornoxicam (o)	5–20
Piroxicam (–)	>20
Phenylbutazon	48

Coxibe: kein nennenswerter Vorteil bei der gastrointestinalen Verträglichkeit

Intramuskuläre Applikation von NSAR

Die i.m.-Gabe von NSAR ist obsolet. NSAR mit kurzer Eliminationshalbwertszeit stehen bei Verabreichung als magensaftlösliche Tablette schon nach 30–45 Minuten mit ihrem maximalen Wirkspiegel zur Verfügung, eine parenterale Gabe bringt somit nur zusätzliche Risiken, aber nachgewiesenermaßen keinerlei Benefit für den Patienten [43]. Dagegen

Tab. 2.6.2.2 Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen unter NSAR

- Höheres Alter (> 65 Jahre)
- Gastritis- oder Ulkusanamnese (Helicobacter-pylori-Infektion)
- Komedikation mit
  - Glukokortikoiden
  - Antikoagulanzien/Acetylsalicylsäure (ASS)
  - Antidepressiva vom SSRI-Typ
  - Diuretika oder ACE-Hemmern
- Schwere Komorbidität (Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK, Leber-/Niereninsuffizienz)
- Kombinationen verschiedener Analgetika

Tab. 2.6.2.3 Vereinfachtes Therapieschema für NSAR bei kardialen/gastrointestinalen Risikofaktoren

		Gastrointestinales Risiko	
		Nein	Ja
(Kardio)vaskuläres Risiko	Nein	tNSAR*	tNSAR*+PPI oder COXIB**
	Ja	Paracetamol	Paracetamol

* tNSAR = traditionelles NSAR ohne COX-Präferenz

** In Studien bei Hochrisikopatienten mit Ulkuskomplikationen in der Anamnese wurde der Einfluss von Celecoxib auf Rezidivkomplikationen als etwa vergleichbar zur Kombination tNSAR + PPI angesehen, obwohl aufgrund der weiten Noninferioritätsgrenzen keine sichere Aussage hierzu möglich ist [59–61].

gibt es immer wieder schwere, auch letal verlaufende Komplikationen, meist infolge anaphylaktischer Reaktionen.

Topische NSAR sind wirksam und können die orale Dosis verringern.

Extern (topisch) applizierte NSAR

Die Wirksamkeit perkutan applizierter NSAR bei der Therapie der Arthrose an Knie oder Hand wurde in mehreren Studien, systematischen Übersichten und Metaanalysen hinsichtlich Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung untersucht. Die Ergebnisse zeigen die Überlegenheit von NSAR gegenüber Plazebo. Im Vergleich zu oral verabreichten NSAR scheint die Wirksamkeit von topisch applizierten NSAR aber geringer zu sein [44–46]. Gerade bei lokal applizierten Substanzen tritt ein nicht zu unterschätzender Plazeboeffekt hinzu. Topische NSAR sollten daher zur Dosisreduktion der oral applizierten eingesetzt werden. Neben gelegentlichen Hautreaktionen ist zu beachten, dass auch durch lokale Anwendung gastrointestinale Nebenwirkungen induziert werden können, da diese Substanzen auch in den Blutkreislauf gelangen.

Medikamente mit Einfluss auf den Knorpelstoffwechsel

Insgesamt liegen für keine der Substanzen Glucosamin [47], Chondroitinsulfat [48] oder Hyaluronsäure valide Belege vor, die einen Einsatz empfehlen würden [49–51].

Opioide sind eine Alternative, wenn NSAR nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

Opioidanalgetika

Auch die medikamentöse Behandlung des Arthroseschmerzes sollte sich am Stufenschema der WHO orientieren. Die Indikation für Opioidanalgetika (Stufe II und III des WHO-Schemas) ergibt sich aber im Falle der Arthrose nicht nur nach Ausschöpfen aller anderen therapeutischen Möglichkeiten [52], sondern auch aus dem aufgeführten erheblichen Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial der NSAR und deren zeitlicher Begrenzung in der Anwendung: Opioide sind – auch in Kombination mit Paracetamol – eine Alternative bei Patienten, bei denen die Gabe von NSAR kontraindiziert, mit hohen Risiken verbunden ist oder schlecht vertragen wird [53, 54]. Opioide haben somit ihren festen Stellenwert in der Schmerztherapie der Arthrose.

Innerhalb der Gruppe der Opioide gilt indes Ähnliches wie bei den NSAR: Belege für die signifikante Überlegenheit einer Substanz hinsichtlich Wirkung oder Nebenwirkungen gibt es nicht; dies gilt auch für die transdermalen Applikationsformen [55].

Wegen der besseren Steuerbarkeit sollte nach Möglichkeit stets die perorale Opioidgabe in retardierter Form bevorzugt werden. Die transdermale Applikation von Pflastern ist nur in den seltenen Fällen eine Alternative zur oralen Gabe, in denen eine Dysphagie, eine Schlucklähmung bzw. ein gastrointestinales Passagehindernis vorliegt. Eine Stuhlregulierung, z. B. mit Flohsamen, sollte jedoch immer auch fester Bestandteil einer Opioidtherapie sein [56].

Im Falle einer Opioidtherapie als Bestandteil einer komplexen Schmerztherapie erscheint die Führung eines Schmerztagebuchs mit regelmäßigen Reevaluationen sinnvoll. Der Patient sollte insgesamt im Rahmen der Schmerztherapie darüber aufgeklärt werden, welches Ziel die Therapie verfolgt, nämlich ihm die Aufrechterhaltung der körperlichen Aktivität zu gewährleisten [57, 58].

Fazit

Medikament der ersten Wahl bei Arthrose ist Paracetamol. NSAR sind etwas stärker analgetisch wirksam und besitzen zudem eine antiphlogistische Komponente, ihr Einsatz sollte jedoch zeitlich immer eng begrenzt sein und der akuten, dekompensierten Arthritis vorbehalten bleiben. Diclofenac bleibt hier Mittel der Wahl. Bei Patienten mit einem erhöhten gastrointestinalen Risiko sollte eine Kombinationstherapie aus einem tNSAR und einem Protonenpumpenhemmer erfolgen. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sollten NSAR nur nach strengster Indikationsstellung zum Einsatz kommen.

Opioide haben bei kritischer Indikationsstellung ihre berechtigte Stellung in der Arthrosetherapie. Sie sollten Bestandteil eines Schmerzregimes sein, das ein Schmerztagebuch und regelmäßige Reevaluationen beinhaltet. Wichtig ist, dem Patienten das Ziel der medikamentösen Therapie deutlich zu machen: die Aufrechterhaltung der für die Gelenkfunktion und die Gewichtskontrolle wichtigen körperlichen Aktivität.

Literatur

1 Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2000 für die Bundesrepublik Deutschland. Stuttgart: Metzler Poeschel, 2000
2 Felson DT et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum 30 (1987), 914–918
3 Anderson JJ et al. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. Am J Epidemiol 128 (1988), 179–189
4 Felson DT et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. Ann Intern Med 116 (1992), 535–539
5 Ong CK et al. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Med Res 51 (2007), 19–34
6 Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 62 (2003), 1145–1155
7 Zhang W et al. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 63 (2004), 901–907
8 North of England Evidence Based Guideline Development Project. Evidence Based Clinical Practice Guideline. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) versus basic analgesia in the treatment of pain believed to be due to degenerative arthritis. University of Newcastle upon Tyne, editor. Report No. 86, 1998. Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research
9 Towheed TE et al. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. Cochrane Database Syst Rev 2 (2006), CD000517
10 Watson MC et al. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev 2 (2000), CD000142.
11 Jordan KM e tal. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 62 (2003), 1145–1155
12 Zhang W et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 64 (2005), 669–681
13 Towheed TE et al. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. Cochrane Database Syst Rev 1 (2006), CD000517.
14 Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 62 (2003), 1145–1155
15 Zhang W et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 64 (2005), 669–681
16 European Medicines Evaluation Agency (EMEA), Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Procedure No. EMEA/H/A-5.3/800 under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. EMEA/CHMP/442130/2006. 2006. London, 7. November
17 European Medicines Evaluation Agency (EMEA). Questions and Answers on the review of piroxicam: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/piroxicam_26457807en.pdf. 2007. Internetquelle zuletzt geprüft: 5. Juli, EMEA 2007
18 European Medicines Evaluation Agency (EMEA). Questions and Answers on the review of piroxicam: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/piroxicam_26457807en.pdf. 2007. Internetquelle zuletzt geprüft: 5. Juli, EMEA 2007
19 Bensen WG et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. Mayo Clin Proc 74 (1999), 1095–1105
20 Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. Drugs 59 (2000), 957–980
21 McKenna F et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. Scand J Rheumatol 30 (2001), 11–18
22 Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 284 (2000), 1247–1255
23 Curtis SP et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. BMC Musculoskelet Disord 6 (2005), 58
24 AkdAe. Kreuzschmerzen – Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission. Arzneiverordnung in der Praxis 34 (2007), Sonderheft, 3. Aufl
25 Chan FK et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 347 (2002), 2104–2110
26 Chan FK et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. Gastroenterology 127 (2004), 1038–1043
27 Lai KC et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. Am J Med 118 (2005), 1271–1278
28 Graham DY et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. Arch Intern.Med 162 (2002), 169-175
29 Pallay RM et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. Scand J Rheumatol 33 (2004), 257–266
30 Rostom A et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 4 (2004), CD002296
31 See Y et al. Are antacids necessary as routine prescriptives with non-steroidal anti-inflammatory drugs? Ann Acad Med Singapore 27 (1998), 219–222
32 Sievert W et al. Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans. J Clin Gastroenterol 13 (1991), Suppl 1, S145–S148
33 Singh G et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. Arch Intern Med 156 (1996), 1530–1536
34 Lai KC et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. Am J Med 118 (2005), 1271–1278
35 Spiegel BM et al. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. Am J Med 119 (2006), 448–436
36 Herxheimer A. Many NSAID users who bleed don't know when to stop. BMJ 316 (1998), 492
37 Hippisley-Cox J et al. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 330 (2005), 1366
38 McGettigan P et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 296 (2006), 1633–1644
39 Cannon CP et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 368 (2006), 1771–1781
40 Hermann M et al. Cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Med 39 (2007), 18–27
41 KV Hessen. Hoch dosiertes Ibuprofen kann Wirkung von niedrig dosiertem ASS abschwächen. KV Hessen aktuell 1 (2007)
42 Chan FK et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 347 (2002), 2104–2110
43 McQuay HJ, Moore RA. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain. In: McQuay HJ, Moore RA, editors. An evidence-based resource for pain relief, 94–101. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1998
44 Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 62 (2003), 1145–1155
45 Lin J et al. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 329 (2004), 324–330
46 Towheed TE. Pennsaid therapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol (2006), 567–573
47 Towheed TE et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2 (2005), CD002946
48 Reichenbach S et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. Ann Intern Med 147 (2007), 580–590
49 Ayral X. Injections in the treatment of osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 15 (2001), 609–626
50 Gerwin N et al. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. Adv Drug Deliv Rev 58 (2006), 226–242
51 Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. Osteoarthritis Cartilage 13 (2005), 216–224
52 Felson DT et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. Ann Intern Med 133 (2000), 726–737
53 Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 62 (2003), 1145–1155
54 Zhang W et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 64 (2005), 669–681
55 Chou R et al. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. J Pain Symptom Manage 26 (2003), 1026–1048
56 AkdAe. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. Arzneiverordnung in der Praxis 34 (2007), Sonderheft 1, 3. Aufl
57 Sorgatz H et al. Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. Deutsches Ärzteblatt 99 (2002), 2180
58 Strumpf M, Willweber-Strumpf A. Opioid-Therapie bei Nicht-Tumorschmerzen. MMW-Forschr Med 145 (2003), 270
59 Chan FK, Hung LC, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 347 (2002), 2104–2110
60 Chan FK, Hung LC, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. Gastroenterology 127 (2004), 1038–1043
61 Lai KC, Chu KM, Hui WM et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. Am J Med 118 (2005), 1271–1278

Erika Baum

Osteoporose

Osteoporose erhöht das Risiko für Knochenbrüche deutlich. Die Zahl dieser Frakturen kann durch gezielte Diagnostik bei entsprechendem Verdacht und erhöhtem Risiko sowie durch leitliniengerechte Therapie erheblich verringert werden. Der folgende Artikel gibt Hinweise, wann welche Diagnostik und Therapie sinnvoll und nutzbringend für die Patienten und die Solidargemeinschaft sind.

Von „manifester Osteoporose“ spricht man erst, wenn bereits eine Fraktur aufgetreten ist.

Derzeit besteht in Deutschland eine erhebliche Fehl- und Unterversorgung von Patienten mit Osteoporose. Sie betrifft insbesondere Personen mit vorausgegangener osteoporosetypischer Fraktur und über 70-jährige Frauen mit wesentlicher Lebenserwartung.

Osteoporose und Knochendichte

Osteoporose als systemische Skeletterkrankung wird erst durch Frakturen symptomatisch (= manifeste Osteoporose). Sekundäre Formen werden durch verschiedene Grunderkrankungen oder Medikamente ausgelöst, die einen vermehrten Knochenabbau bewirken; sie sind häufig direkt behandelbar. Davon unterschieden wird die primäre Osteoporose, die sich meist bei Frauen erst nach der Menopause und bei Männern nach dem 60. Lebensjahr manifestiert. Insgesamt sind die sekundären Formen seltener als die primären. Der Knochendichtewert ist ein sehr ungenauer Prädiktor für zukünftige Frakturen. Die Vorhersage wird durch Einbeziehung weiterer Faktoren wesentlich präziser.

Osteoporosetypisch sind Wirbel- und hüftgelenksnahe Frakturen ohne schweres Trauma.

In Deutschland ist es gelungen, durch eine interdisziplinäre Leitliniengruppe unter Schirmherrschaft des DVO (Dachverband Osteologie) einen breiten Konsens herzustellen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich im Wesentlichen auf diese Leitlinie [1] und neuere wissenschaftliche Erkenntnisse.

Diagnostik

Eine spezifische Osteoporosediagnostik ist bei den in Tab. 2.6.3.1 genannten Konstellationen (10-Jahres-Risiko für osteoporosetypische Fraktur ≥ 20 %) sinnvoll, falls daraus beim individuellen Patienten therapeutische Optionen abgeleitet werden können und erwünscht sind. Darüber hinaus ist eine Osteoporosediagnostik indiziert bei hohem Risiko für eine sekundäre Osteoporose, d. h. bei Grunderkrankungen bzw. -dispositionen mit erhöhtem Frakturrisiko wie Hypogonadismus, Hyperkortisolismus, primärem Hyperparathyreoidismus, systemischer Glukokortikoidtherapie, höhergradiger Niereninsuffizienz, Typ-1-Diabetes, Malassimilationssyndrom, Einnahme von Antiepileptika oder Anorexia nervosa.

Das folgende Basisprogramm erfasst sekundäre Osteoporoseformen sowie behandelbare negative Einflüsse auf das Frakturrisiko und dient ferner als Ausgangspunkt für die Verlaufsbeobachtung:

- Fragen nach Schmerzen im Bewegungsapparat, funktionellen Beeinträchtigungen und früheren Stürzen, Ernährungsgewohnheiten und körperlicher Aktivität einschließlich Sonnenlichtexposition;
- Medikamentenanamnese (Substanzen, die das Osteoporose- und/oder das Frakturrisiko erhöhen): Antiepileptika, Antidepressiva, sedierende bzw. eine orthostatische Dysregulation begünstigende Medikamente sowie orale Glukokortikoide;
- Erfassung des Sturzrisikos: z. B. der „Timed Up & Go“-Test (ggf. als Teil eines geriatrischen Assessments);
- Messung von Größe und Gewicht;
- Basislabor entsprechend Tab. 2.6.3.2;
- Osteodensitrometrie: Es wird nur die Knochendichtemessung mittels DXA empfohlen;

Tab. 2.6.3.1 Indikationen zur Basisdiagnostik (Auszüge)*

Frauen (Alter in Jahren)	Männer (Alter in Jahren)	Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Befunde (sofern Risiko nicht behebbar)
50–59	60–69	› Eine oder mehrere Wirbelkörperfraktur(en) › Eine oder mehrere periphere Fraktur(en) als Einzelfallentscheidung
60–69	70–79	› Eine oder mehrere Wirbelkörperfraktur(en) › Eine oder mehrere periphere Fraktur(en) › Schenkelhalsfraktur eines Elternteils › Untergewicht (Body-Mass-Index [BMI] < 20 kg/m²) › Nikotinkonsum › Multiple Stürze › Immobilität
≥ 70	≥ 80	› Alle, falls daraus therapeutische Konsequenzen gezogen werden sollen/können

* Nach DVO-Leitlinie Osteoporose 2006/2009 [1]; siehe dort für weitere Faktoren und Details.

diese ist aber nur GKV-Leistung, wenn bereits eine osteoporoseverdächtige Fraktur vorliegt. Andere Messverfahren der Knochendichte werden wegen ungenügender Evaluierung nicht empfohlen.

- Röntgen: ggf. zur Frakturabklärung im Bereich von BWS und LWS.

Therapie

Basismaßnahmen

Zunächst sollte die Beratung hinsichtlich einer knochengesunden Lebensweise intensiviert werden. Diese Lebensstilfaktoren sind prinzipiell allen Patienten anzuraten und erfordern keine spezifische Diagnostik:

- Vermeidung von Untergewicht;
- Nikotinkarenz;
- durchschnittlich 30-minütige Sonnenlichtexposition täglich mit unbedecktem Kopf und Händen. Wenn dies nicht möglich ist: Substitution von ca. 800–2000 I. E. Vitamin D/Tag oder als „Bolus" zweimal monatlich 20 000 I. E. (Bei immobilen Patienten und Menschen in Pflegeheimen sowie bei traditioneller muslimischer Bekleidung von Frauen findet sich in unseren Breiten regelmäßig ein Vitamin-D-Defizit.)
- Kalziumaufnahme von ca. 1000–1500 mg täglich vorzugsweise durch Ernährung (z. B. ein großes Glas Milch und zwei Scheiben Käse); neuere Daten zeigen, dass diese Menge vermutlich ausreicht und eine zu hohe Kalziumzufuhr eventuell das Herz-Kreislauf- und das Nierensteinrisiko erhöht. Entscheidend für die Vermeidung einer Osteomalazie (Labor: relativ hohe alkalische Phosphatase und niedriges Phosphat; beide Werte können zu Beginn eines sekundären Hyperparathyreoidismus aber noch im Normbereich liegen) ist eine gute Versorgung mit Vitamin D.
- Regelmäßige körperliche Aktivität mit ausreichender Belastung des Bewegungsapparats („Weight Bearing Exercise"), Förderung von Kraft und Koordination;
- Überprüfung der Notwendigkeit und Dosierung von osteoporose- oder sturzfördernden Medikamenten einschließlich Vermeidung erniedrigter TSH-Werte, wann immer möglich.

- **Cave: Insbesondere bei hoher Dosierung oder kombinierter Gabe von Kalzium und Vitamin D erhöht sich das Risiko von Nierensteinen. Hyperkalzämie und aktive Sarkoidose sind als Kontraindikationen zu beachten.**

Thiaziddiuretika haben einen Kalzium retinierenden und möglicherweise auch direkt am Knochen ansetzenden Effekt und unterstützen damit vermutlich die Basismaßnahmen, wenn sie z. B. im Rahmen einer Hochdruckbehandlung indiziert sind. Die Daten zum Nutzen von Hüftprotektoren sind inkonsistent. Am ehesten schützen sie bei Heimpatienten, wenn durch flankierende Maßnahmen für ein konsequentes Tragen gesorgt wird. Sie sind im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung nicht verordnungsfähig, werden aber teilweise von der Pflegeversicherung erstattet.

Tab. 2.6.3.2 Basislabor bei Osteoporose*

Laborparameter	Wichtige damit verbundene Fragestellungen
Serum-Kalzium	↑ Primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie ↓ z. B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Serum-Phosphat	↑ Niereninsuffizienz, Stadium IV ↓ Sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Alkalische Phosphatase (AP) im Serum	↑ Osteomalazie
Gamma-GT	Zur Differenzialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung, Alkoholabusus
Kreatininclearance	↓ Renale Osteopathie
BSG/C-reaktives Protein	↑ Differenzialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten
Serumeiweißelektrophorese	Hinweise auf multiples Myelom
TSH	< 0,3 mU/l endogen oder als Folge von L-Thyroxin-Medikation, als Risikofaktor für Frakturen

* Nach DVO-Leitlinie Osteoporose 2006/2009 [1]

Spezifische medikamentöse Therapie

Bei einem 10-Jahres-Frakturrisiko ≥ 30 % ist der Nutzen einer spezifischen Therapie in der Regel eindeutig und übersteigt eventuelle Therapierisiken erheblich, sodass hier eine klare Therapieindikation besteht. Tab. 2.6.3.3 zeigt, wann diese Schwelle überschritten wird. Bei multiplen Wirbelfrakturen ohne adäquates Trauma oder bei pertrochantären Frakturen gibt es Evidenz, dass die Patienten ohne Knochendichtemessung von einer spezifischen Therapie profitieren. Allerdings hatten die weitaus meisten dieser Patienten deutlich verringerte DXA-Werte. Subgruppenanalysen ergaben keinen eindeutigen Therapienutzen bei Patienten mit DXA-T-Wert über –2,0, sodass nach Möglichkeit eine entsprechende Messung erfolgen sollte. Unter fortlaufender Glukokortikoidtherapie ist ab einem DXA-Wert unter –1,5 eine spezifische Therapie indiziert. Bei bettlägerigen

Die Knochendichtemessung (DXA) ist bei osteoporoseverdächtigen Frakturen oder einem geschätzten 10-Jahres-Frakturrisiko ≥20% sinnvoll.

Tab. 2.6.3.3 Therapieschwelle bei Osteoporose*

Empfehlung für eine spezifische medikamentöse Therapie[1, 2]						
Ohne WK-Fraktur bei Lebensalter (Jahre)		T-Wert (nur anwendbar auf DXA-Werte)				
Frauen	Männer	–2,0 bis –2,5	–2,5 bis –3,0	–3,0 bis –3,5	–3,5 bis –4,0	< –4,0
50–59	60–69	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60–64	70–74	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65–69	75–79	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70–74	80–84	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
≥ 75	≥ 85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Mit WK-Fraktur		Ja – Rasche Therapie wichtig, da hohes akutes Folgerisiko für WK-Frakturen!				

* Aus DVO-Leitlinie Osteoporose 2006/2009 [1]

[1] Bei Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren wird eine um 0,5 bis 1,5 T-Werte höher liegende Therapieschwelle empfohlen (d. h. Therapie z. B. ab einem T-Wert von max. –2,5 statt –3,5;):

[2] In Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation ist eine um max. einen T-Wert niedriger liegende Therapieschwelle möglich, v. a. bei Multimorbidität/verkürzter Lebenserwartung (d. h. Therapie z. B. ab einem T-Wert von max. –3,5 statt –2,5; Details siehe Leitlinienkurzfassung [1]).

Patienten gibt es keine Empfehlung für eine spezifische Therapie.

Empfohlene Substanzen: Folgende Medikamente werden aufgrund der bis 1.1.2009 vorliegenden Evidenz vom DVO für Frauen vorrangig empfohlen (in alphabetischer Reihenfolge, Empfehlungsgrad A): Alendronat, Ibandronat, Östrogene (nur wenn vasomotorische Beschwerden der Haupteinnahmegrund sind!), Raloxifen, Risedronat, Strontiumranelat und Teriparatid (nur bei manifester Osteoporose zugelassen). Die genannten Bisphosphonate sowie Strontiumranelat wurden auch bei einer großen Zahl sehr alter Patienten getestet und hatten dabei eine relativ geringe Zahl schwerer Nebenwirkungen.

Inzwischen gibt es positive Therapiestudien und eine Zulassung für Zoledronat einmal jährlich (als intravenöse Kurzinfusion) sowie für intaktes Parathormon. Zoledronat ist eine Option, wenn die komplizierte Modalität der oralen Gabe nicht eingehalten werden kann. Die im indirekten Vergleich mit anderen Bisphosphonaten noch bessere Wirkung ist eventuell auf die in der Zulassungsstudie sehr hohe Adhärenz und auf fehlende Probleme mit der Resorption zurückzuführen.

Für Männer sind Alendronat, Risedronat, Zoledronat (einmal jährlich) und Teriparatid zugelassen.

In der Therapie mit Bisphosphonaten weisen Generika mit Alendronat das beste Kosten-Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Bei wöchentlicher Gabe ist die Adhärenz besser als bei täglicher Applikation. Risedronat kann bei Oberbauchbeschwerden (siehe unten) an Stelle von Alendronat versucht werden. Ibandronat liegt auch in Form einer Monatstablette und einer intravenösen Bolusapplikation alle drei Monate vor, die Jahrestherapiekosten der parenteralen Anwendung sind höher als bei Zoledronat.

Alendronat-Generika haben die beste Kosten-Nutzen-Relation.

Nebenwirkungen/Vorsichtsmaßnahmen

Am häufigsten kommt es bei allen genannten Substanzen zu abdominellen Beschwerden und Kopfschmerzen.

Bisphosphonate: Hier können Oberbauchbeschwerden bis hin zu Ulzera im distalen Ösophagus auftreten sowie Myalgien für einige Tage. Osteonekrosen – insbesondere im Kieferbereich – sind in den für die Osteoporosetherapie verordneten Dosierungen sehr selten. Eine höhergradige Niereninsuffizienz (GFR < 40 ml/min) ist eine Kontraindikation, ebenso eine therapierefraktäre Hypokalzämie und akute entzündliche gastrointestinale Erkrankungen sowie Schwangerschaft und noch nicht abgeschlossenes Wachstum. Wegen der schlechten Resorption muss die Bisphosponattablette morgens nach dem Aufstehen nüchtern mit einem Glas Leitungswasser eingenommen werden und der Patient darf dann mindestens 30 Minuten lang weder weitere Substanzen oral aufnehmen noch sich wieder hinlegen. Da in einer Studie mit Zoledronat vermehrt Vorhofflimmern beobachtet wurde, sollte hier der Puls regelmäßig kontrolliert werden.

Raloxifen, Östrogene: Thromboembolien sind relativ häufige Nebenwirkungen. Östrogene haben eine gute frakturpräventive Wirkung, sollten aber wegen der Behandlungsrisiken primär nur eingesetzt wer-

den, wenn sie aus anderen Gründen (z.B. schwere Hitzewallungen) indiziert sind.

Strontiumranelat: Thromboembolien können auftreten, aber seltener als bei Raloxifen und Östrogenen. Strontiumranelat ist spät abends einzunehmen. Bei Auftreten von Hautausschlägen muss es sofort abgesetzt werden (lebensgefährliche hyperergische Reaktion).

Teriparatid und Parathormon sind sehr teuer und dürfen nur bei manifester Osteoporose für maximal 24 Monate eingesetzt werden, weil im Tierversuch Osteosarkome ausgelöst wurden. Sie sind für Ausnahmefälle mit sehr hoher Krankheitsaktivität und Versagen der Standardtherapie reserviert.

Begleitende Maßnahmen

Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wie oben genannt ist begleitend zu gewährleisten und deren Verordnung dann auch GKV-Leistung; das gilt auch bei dauerhafter Glukokortikoidgabe ab 7,5 mg Prednisolonäquivalent. Bei manifester Osteoporose und insbesondere bei frischer Fraktur sind eine gute Schmerztherapie und rasche Mobilisation sehr wichtig, um weiteren immobilisationsbedingten Knochenabbau zu vermeiden. Hier sind auch die Möglichkeiten der Physiotherapie und Rehabilitation konsequent zu nutzen. Bei unzureichendem Effekt der medikamentösen Schmerztherapie sind auch die Option einer Vertebroplastie/Kyphoplastie sowie Hilfsmittel wie eine spezielle Korsettversorgung und unterstützende Gehhilfen zu erwägen.

Kontrollen, Therapiedauer

Nach drei bis sechs Monaten, danach einmal pro Jahr, sollten die Verträglichkeit und die Adhärenz überprüft werden; gegebenenfalls sind pathologische Laborbefunde zu kontrollieren.

Als Therapiedauer sind zunächst drei bis fünf Jahre zu veranschlagen. Da insbesondere die Wirkung von Bisphosphonaten nach Absetzen noch anhält und das Frakturrisiko danach nur langsam wieder steigt, kann nach dieser Dauer ein Auslassversuch gerechtfertigt sein.

Fazit

Bei einem aufgrund von Anamnese oder Vorbefunden geschätzten 10-Jahres-Risiko ≥ 20 % für eine osteoporosetypische Fraktur ist eine gezielte Diagnostik sinnvoll. Dies trifft insbesondere für Frauen ab 50 und Männer ab 60 Jahren mit vorausgegangener osteoporoseverdächtiger Fraktur oder mit länger dauernder Glukokortikoidtherapie zu. Ergeben die anschließende Diagnostik (Klinik, Laborwerte sowie die Knochendichte [DXA]) und das Gespräch mit dem Patienten, dass Risikofaktoren nicht behebbar sind oder trotz erfolgreicher Intervention noch ein 10-Jahres-Frakturrisiko ≥ 30 % verbleibt, sollte eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Das wahrscheinlich beste Kosten-Nutzen-Verhältnis weisen hier Alendronat-Generika auf, sofern sie von den Patienten vertragen und zuverlässig eingenommen werden. Zusätzlich ist auf eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sowie Mobilisierung der Patienten zu achten.

Literatur

1 DVO-Leitlinien zu Osteoporose von 2006, Aktualisierung von 2009. http://www.dv-osteologie.org
2 Häussler B, Grote H, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Dtsch Arztebl 103 (2006), A 2542–2548
3 Chenot R, Scheidt-Nave C, Kochen MM, Himmel W. German Primary Care Doctors' Awareness of Osteoporosis and Knowledge of National Guidelines. Exp Clin Endocrinol Diabetes 115 (2007), 584–589
4 Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Melton JR 3rd, Kane RL. Universal bone densiometry screening combined with alendronate therapy for those diagnosed with osteoporosis is highly cost-effective for elderly women. J Am Geriatr Soc 53 (2005), 1697–1704
5 Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with Vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 370 (2007), 657–666
6 Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S. Compliance of Osteoporotic Patients with Different Treatment Regimens. IMAJ 5 (2003), 859–862
7 Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. JAMA 296 (2006), 2927–2938
8 Hunt CD, Johnson LK. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. Am J Clin Nutr 86 (2007), 1054–1063
9 Jefcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Implants 21 (2006), 349–533
10 Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. JAMA 294 (2005), 2336–2341
11 Jackson RD et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 354 (2006), 669–683
12 Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 92 (2007), 1415–1423
13 Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 336 (2008), 262–266
14 Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 356 (2007), 1809–1822
15 Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 357 (2007), 1799–1809

Konsequentes Einhalten der Basismaßnahmen ist Voraussetzung für optimale Prävention und Therapie.

Auslassversuch frühestens nach drei bis fünf Jahren

Roland Gugler

Magen-Darm-Erkrankungen

In diesem Kapitel wird die Therapie bei Ulkuskrankheit, nicht ulzeröser (funktioneller) Dyspepsie, Refluxkrankheit, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie Motilitätsstörungen des Dickdarms beschrieben.

Ulkus oder nicht ulzeröse Dyspepsie: Diagnostische Klarheit schafft erst die Endoskopie.

Ulkuserkrankungen (Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi) und nicht ulzeröse (funktionelle) Dyspepsie sind Oberbaucherkrankungen, die sich aufgrund ihrer Symptomatik häufig klinisch nicht voneinander unterscheiden lassen, sondern erst durch Endoskopie.

Ulkuskrankheit

Die wichtigsten Ursachen der peptischen Ulkuskrankheit sind die Helicobacter-pylori-Infektion und die Einnahme nicht steroidaler Antirheumatika (NSAR). Seltener sind idiopathische Ulzera (10–15 %), eine Rarität ist das Zollinger-Ellison-Syndrom (gastrinproduzierender Tumor). Etwa 5–10 % der Bevölkerung erkranken im Laufe ihres Lebens an einem Ulkus, bei H.-pylori-Infektion steigt der Anteil auf 10–20 %.

Die Eradikation von H. pylori heilt nicht nur das Ulkus, sondern auch die Ulkuskrankheit.

Diagnostik

Das Stellen der Diagnose „Ulkuskrankheit" setzt eine Ösophagogastroduodenoskopie voraus, in deren Rahmen die Ureasereaktion am Biopsiepartikel und/oder eine Histologie zum Nachweis von H. pylori durchgeführt werden sollte.

Therapie

Bei Nachweis eines Ulkus in Gegenwart von Helicobacter pylori ist eine Eradikationstherapie durchzuführen. Sie heilt nicht nur das Geschwür, sondern auch die Ulkuskrankheit. Indikationen hierfür sind:

- H.-p.-positives Ulcus duodeni;
- H.-p.-positives Ulcus ventriculi;
- H.-p.-assoziiertes MALT-Lymphom (Frühstadien);
- Primärprävention von NSAR-Ulzera bei Patienten mit H.-p.-Infektion; (zur Sekundärprophylaxe nach NSAR-Blutung sind Protonenpumpeninhibitoren [PPIs] überlegen);
- H.-p.-Infektion unter niedrig dosierter Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS);
- H.-p.-Infektion bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom.

Nach H.-p.-Eradikation liegt die Rezidivrate eines Ulkus unter 5 % (ohne Eradikation: 50–80 %), was einer dauerhaften Heilung entspricht. Die Rezidivrate einer Blutung aus H.-p.-positiven Ulzera von 40–50 % in zehn Jahren wird signifikant auf 1–2 % gesenkt. Eine Dauertherapie mit einem PPI geht mit einer Blutungsrezidivrate von 5,6 % einher – somit ist die H.-p.-Eradikation eindeutig überlegen.

Schemata für die Eradikationstherapie

Für die Eradikationstherapie sind die beiden in Tab. 2.7.1 dargestellten Schemata geeignet. Es können alle im Handel verfügbaren PPIs eingesetzt werden.

- **Beachte:** Eine konsequente Einhaltung des Therapieschemas ist entscheidend für den Therapieerfolg.

Eine mögliche primäre Resistenz gegen Metronidazol (35 %) hat Bedeutung für die Wahl des Eradikationsschemas. Die Eradikationsraten mit der italienischen Tripeltherapie lagen bei metronidazolresistenten H.-p.-Stämmen bei 79 %, bei metronidazolsensiblen bei 93 %. Bei positiver Anamnese für die frühere Einnahme von Metronidazol ist somit die französische Tripeltherapie zu empfehlen.

Angesichts der Resistenzlage wurde mit Erfolg die **sequenzielle Therapie** erprobt. Sie ist heute als alternative Primärtherapie anerkannt:

- 5 Tage Doppeltherapie mit PPI + Amoxicillin, danach
- 5 Tage Tripeltherapie mit PPI + Clarithromycin + Amoxicillin.

Tab. 2.7.1 Schemata für die Eradikationstherapie

Französische Tripeltherapie	Italienische Tripeltherapie
PPI: zweimal Standarddosis/Tag*	PPI: zweimal Standarddosis pro Tag*
Amoxicillin: zweimal 1000 mg/Tag	Metronidazol: zweimal 400 mg/Tag
Clarithromycin: zweimal 500 mg/Tag	Clarithromycin: zweimal 250 mg/Tag
Therapiedauer: 7 Tage Eradikationsrate: 80–90 %	Therapiedauer: 7 Tage Eradikationsrate: 80–90 %

* Standarddosen sind: Omeprazol 20 mg, Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20 mg.

Andere Schemata wie die Quadrupeltherapie mit PPI + Clarithromycin + Metronidazol + Amoxicillin (sieben Tage) oder Levofloxacin statt Clarithromycin in der italienischen Tripeltherapie (zehn Tage) sind Zweitlinientherapien bei Therapieversagen. Fixe Kombinationen der französischen Tripeltherapie sind teurer als die Einzelsubstanzen.

Wirkstoffe

Protonenpumpeninhibitoren

PPIs sind die wirksamsten Arzneimittel zur Säurereduktion. Die verfügbaren PPIs Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol sind vergleichbar wirksam, alle sind wirksamer als H_2-Antagonisten. Durch den Einsatz von Omeprazol-Generika besteht großes Sparpotenzial.

› **Cave:** Da PPIs ihre volle Wirkung nur im sauren Milieu der Belegzelle entfalten können, sollten sie vor den Mahlzeiten eingenommen werden. Das Maximum der Säurehemmung wird erst nach drei bis vier Tagen erreicht. Als Folge des Anstiegs des Magen-pH kann die Resorption von Ampicillin, Eisen, Itraconazol oder Ketoconazol beeinträchtigt werden.

Indikationen zur alleinigen Gabe von PPIs sind:

- H.-p.-negative Ulkuskrankheit,
- Ulzera unter Einnahme von NSAR,
- Prävention von NSAR-induzierten Läsionen und deren Komplikationen.

Eine Indikation zur Langzeitgabe von PPIs besteht nur bei H.-p.-negativem rezidivierenden Ulkusleiden.

UAWs/Wechselwirkungen

Die Anhebung des Magen-pH kann die Resorption verschiedener Pharmaka hemmen.

Omeprazol: UAWs sind Kopfschmerzen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Müdigkeit und Schwindel.

Wechselwirkungen: Die Metabolisierung von Benzodiazepinen wie Diazepam und Clonazepam kann ebenso gehemmt werden wie der Abbau von Disulfiram, Phenytoin, Warfarin und Fluvastatin. Die Folge ist jeweils eine Wirkungsverstärkung.

Lansoprazol: Wechselwirkungen: Die Plasmakonzentration von Theophyllin kann reduziert sein.

Pantoprazol und Rabeprazol: Signifikante Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

H_2-Rezeptorantagonisten

H_2-Antagonisten haben eine positive Wirkung auf Ulkusheilung und Schmerzlinderung, sind jedoch den Protonenpumpeninhibitoren eindeutig unterlegen. Sie sollten in der Ulkustherapie nur noch eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen für PPIs bestehen. Bei einer längeren Anwendung lässt die Wirksamkeit nach.

Zur Prävention und Abheilung von gastroduodenalen Läsionen unter Einnahme von NSAR sind H_2-Antagonisten nicht ausreichend wirksam. Cimetidin ist wegen vermehrter UAWs und Hemmung des Stoffwechsels anderer Pharmaka nicht mehr zu empfehlen. Eine eingeschränkte Indikation gibt es für Ranitidin (300 mg zur Nacht) und Famotidin (40 mg zur Nacht).

UAWs/Wechselwirkungen

UAWs von H_2-Antagonisten sind Kopfschmerzen, Schwindel, Exantheme, Erhöhung des Augeninnendrucks, Bradykardie, Gynäkomastie.

Wechselwirkungen: Ranitidin kann die Elimination von Midazolam, Phenytoin und Theophyllin, Famotidin die von Theophyllin hemmen. Die Anhebung des Magen-pH kann die Resorption verschiedener Pharmaka hemmen.

Protonenpumpenhemmer
immer eine halbe Stunde vor dem Essen nehmen!

Antazida und Sucralfat

Antazida bewirken eine Abheilung auch H.-p.-positiver gastroduodenaler Ulzera. Der Einnahmemodus ist jedoch kompliziert (vier Dosen pro Tag) und die Heilungsraten sind deutlich schlechter als unter PPIs (oder H_2-Antagonisten), sodass sie in der Ulkustherapie keinen Stellenwert mehr haben.

Eine Heilung gastroduodenaler Ulzera wird auch unter Sucralfat erreicht, aber mit deutlich schlechterem Ergebnis als unter PPIs, sodass diese Behandlung keinen Stellenwert mehr hat.

Misoprostol

Das Prostaglandin-E_1-Analogon hatte lediglich einen Stellenwert in der Prophylaxe NSAR-induzierter peptischer Läsionen, wurde jedoch wegen schlechter Verträglichkeit vom Markt genommen.

Unter Säureblockade
ist die Resorption einiger Pharmaka verringert.

Funktionelle Dyspepsie

Die funktionelle Dyspepsie ist definiert als vom oberen Gastrointestinaltrakt ausgehende Beschwerden, die mehr als zwölf Wochen bestehen oder sich wiederholen, ohne dass eine organische Erkrankung nachweisbar ist. Die typischen Beschwerden sind Oberbauchschmerzen, frühes Sättigungsgefühl, Druck- und Völlegefühl, Sodbrennen und saures Aufstoßen, nicht saures Aufstoßen sowie Übelkeit

und Erbrechen. Je nach Leitsymptomen werden folgende Subtypen unterschieden:

- **Ulkustyp:** Schmerzen nüchtern, Linderung durch Speisen oder Antazida.
- **Refluxtyp:** Refluxbeschwerden ohne Ösophagusläsionen.
- **Dysmotilitätstyp:** nach Mahlzeit Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Blähungen.

Bei „Dyspepsie“ immer auf Hinweise für ein **malignes Geschehen** achten

Diagnostik

Bei über vier Wochen anhaltenden typischen Beschwerden müssen zunächst Alarmsymptome ausgeschlossen sein, die auf ein Tumorgeschehen hindeuten: Gewichtsverlust, Zeichen einer GI-Blutung, Dysphagie, Ikterus oder Fieber. Danach erfolgt eine Basisdiagnostik aus Abdomensonografie, Ösophagogastroduodenoskopie sowie Basislabor (BKS, Blutbild, GPT, Gamma-GT, Amylase, Elektrolyte, Kreatinin). Die so erhobenen Befunde erlauben zusammen mit der Symptomatik eine Diagnosestellung. Diese muss allerdings durch weitergehende Untersuchungen überprüft werden, wenn nach dreimonatiger Therapie keine Besserung eingetreten ist.

Therapie

Eine kausale Therapie der funktionellen Dyspepsie ist bisher nicht bekannt. Das Ausmaß der Beeinträchtigungen der Lebensqualität bestimmen die Indikation zur Therapie. Objektive Kriterien für den Behandlungserfolg gibt es nicht.

„Dyspepsie“ ist ohne Endoskopiebefund keine Indikation zur Eradikationstherapie gegen H. pylori.

Allgemeinmaßnahmen

Wichtig ist die Patientenführung mit folgenden Kernpunkten: den Leidensdruck ernst nehmen, ein einfaches Krankheitsmodell vermitteln, die Angst vor bedrohlicher Erkrankung nehmen, mögliche Stressfaktoren im beruflichen oder privaten Leben ansprechen, die Eigenverantwortung stärken (körperliche Bewegung, Entspannungstechniken wie autogenes Training usw.).

Pharmakotherapie

Die Therapie richtet sich nur nach der Symptomatik. Bei jeder Behandlung ist ein Plazeboeffekt (bis zu 50 %) zu bedenken. Da funktionelle Beschwerden behandelt werden, gibt es kein strenges Therapieschema; die Verträglichkeit eines Medikaments hat neben der Wirksamkeit hohe Bedeutung.

Entsprechend den Leitsymptomen werden säuretypische Beschwerden wie Oberbauchschmerzen und Sodbrennen mit säurehemmenden Medikamenten, Dysmotilitätsbeschwerden mit Prokinetika behandelt. Bei mangelndem Therapieerfolg kann jeweils das alternative Therapieprinzip versucht werden. Eine Behandlungsphase sollte nicht länger als zwei bis drei Monate dauern, danach die Medikamente absetzen bzw. die Indikation überprüfen.

Die Beseitigung einer H.-pylori-Infektion bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie und negativem endoskopischen Befund führt bei einer Minderheit von 5–10 % zu einer anhaltenden Symptomverbesserung. Ohne gleichzeitig durchgeführte Endoskopie ist ein positiver H.-p.-Befund (z.B. Atemtest) keine Indikation für eine Eradikationsbehandlung.

Säurehemmende Pharmaka

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) sind bei funktioneller Dyspepsie signifikant wirksamer als Plazebo. Für einen ausreichenden Therapieeffekt ist eine Behandlungsdauer von vier, maximal acht Wochen erforderlich. Für einen Therapieerfolg genügt auch die Hälfte der Normaldosis.

H_2-Rezeptorantagonisten sind ebenfalls wirksam, doch ist die Studienlage deutlich schlechter. In Vergleichsstudien schneiden PPIs besser ab als H_2-Antagonisten.

- **Beachte:** Antazida haben einen kurzfristigen symptomatischen Erfolg, beeinflussen die funktionelle Dyspepsie aber nicht langfristig.

Zu UAWs und Wechselwirkungen vergleiche den Abschnitt unter „Ulkuskrankheit“.

Prokinetika

Prokinetika zeigen eine signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo bei Patienten aller Typen von funktioneller Dyspepsie. Sie sind auch wirksamer als H_2-Antagonisten und Antazida. Allerdings wurde die Mehrzahl der Studien mit dem heute nicht mehr verfügbaren Cisaprid durchgeführt.

Metoclopramid ist signifikant wirksamer als Plazebo, war aber gegenüber Cisaprid weniger effektiv. Als UAWs sind bei längerfristiger Therapie in bis zu 10 % Dyskinesien (Zungen-Schlund-Krämpfe, Spasmen im Gesichtsbereich) zu beachten, selten entwickelt sich eine Gynäkomastie.

Domperidon: Wirksamkeit besteht, doch ist die Datenlage deutlich schlechter als bei Metoclopramid.

Iberogast: Dieser Pflanzenextrakt hat sich in einer großen Studie als wirkungsgleich mit dem heute nicht mehr verfügbaren Cisaprid erwiesen. Es ist kostengünstiger als die chemisch definierten Pharmaka.

- **Cave:** Die Tinktur enthält 30 % Ethanol!

Gastroösophageale Refluxkrankheit

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist gekennzeichnet durch Symptome und/oder morphologische Veränderungen der Speiseröhre durch gastroösophagealen Reflux, die mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind. Davon abzugrenzen sind sporadische Symptome durch Reflux ohne nennenswerte Beeinträchtigung der Lebensqualität, die keine Krankheit darstellen. Unabhängig davon kommt es auch bei asymptomatischen Individuen tagsüber zu Refluxepisoden (physiologischer Reflux). Eine nicht erosive Refluxkrankheit (NERD) besteht bei 5–7 % der Bevölkerung, eine erosive Refluxkrankheit (ERD) bei 3–4 %.

Diagnostik

Die Symptomatik hat zentrale Bedeutung: Sodbrennen, retrosternaler Schmerz, epigastrischer Schmerz, Husten, Heiserkeit. Eine probatorische Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) kann wertvolle Hinweise geben. Eine Endoskopie ist nur bei unklarer Konstellation, Alarmsymptomen wie Gewichtsabnahme oder ausbleibendem Therapieerfolg eindeutig indiziert.

Therapie

Eine symptomatische Refluxkrankheit sollte immer behandelt werden. Unklar ist bis heute, ob auch eine asymptomatische erosive Refluxösophagitis behandlungsbedürftig ist. Therapieziel ist primär die Beseitigung der Refluxsymptomatik bzw. deren Prophylaxe nach Therapie. Die Heilung der Läsionen ist sekundär, auch wenn diese durch die Therapiemaßnahme meist parallel erreicht wird.

Allgemeinmaßnahmen

Sie umfassen Empfehlungen wie Erhöhung des Kopfendes um 20 cm (Klötze unter Bettpfosten), Gewichtsreduktion, Meidung von Zitrussäften, Süßigkeiten und sauren Weinen; abends keine voluminösen Speisen, keine späte Mahlzeit. Erfolgversprechend sind davon aber nur Gewichtsreduktion bei Adipositas und frühe Abendmahlzeit bei vorwiegend nächtlichem Reflux.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung der Refluxkrankheit erfolgt gemäß Abb. 2.7.1 in erster Linie mit PPIs.

In der Akuttherapie werden die vom Hersteller empfohlenen Standarddosen eingesetzt, unabhängig vom Schweregrad.

Der Therapieerfolg variiert interindividuell sehr stark, sodass bei ausbleibender Wirkung nach vier bis acht Wochen die Dosis verdoppelt wird (zu gleichen Teilen morgens und abends 30 Minuten vor den Mahlzeiten einzunehmen). Nur in Ausnahmefällen kann eine weitere Dosissteigerung erfolgen. Keinen zusätzlichen Erfolg bringt eine Kombination mit Metoclopramid oder Antazida. Die Kombination PPI plus H_2-Rezeptorantagonist zur Unterdrückung des nächtlichen Säuredurchbruchs ist umstritten.

Wegen hoher Rezidivneigung ist meist eine längerfristige Therapie erforderlich. Bei der Mehrzahl der Patienten wird die PPI-Dosis schrittweise reduziert, solange Beschwerdefreiheit besteht (Step Down) und im weiteren Verlauf durch die Patienten selbst gesteuert (On Demand). Andere Patienten brauchen die tägliche PPI-Gabe.

Bei wenigen Patienten ist eine Antirefluxoperation (Fundoplicatio) zu erwägen, wenn durch eine medikamentöse Therapie keine Beschwerdefreiheit erreicht werden kann. Die Wertigkeit endoskopischer Antirefluxtechniken kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)

PPIs sind mit Abstand die wirksamsten Medikamente in der Behandlung der Refluxkrankheit und Mittel erster Wahl bei allen Schweregraden. Die Überlegenheit beruht allein auf der starken Säurehemmung, die bei komplizierten Verlaufsformen durch höhere Dosen noch gesteigert werden kann.

Die verschiedenen PPIs weisen keine klinisch relevanten Unterschiede auf. Allenfalls Esomeprazol zeigt eine etwas größere Säurehemmung und kann in seltenen Fällen bei hohen Schweregraden bevorzugt werden. Die Generika von Omeprazol sind bei gleicher Wirksamkeit preislich günstiger als PPI-Originalpräparate.

Die Standarddosen der einzelnen Wirkstoffe sind:

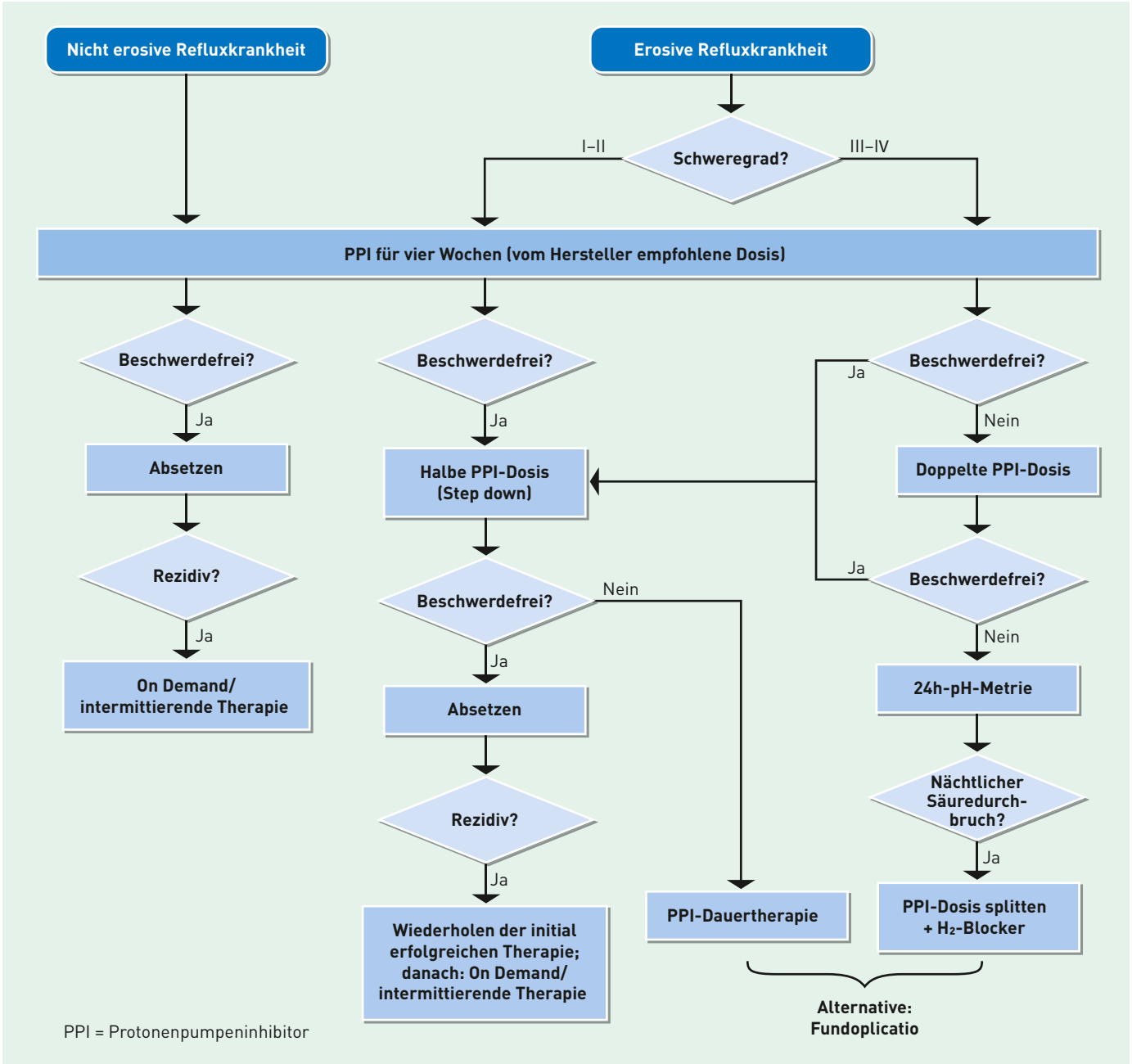
- Omeprazol: 20 mg
- Esomeprazol: 20 mg
- Lansoprazol: 30 mg
- Pantoprazol: 40 mg
- Rabeprazol: 20 mg

› **Beachte:** Alle PPIs sollten morgens nüchtern etwa 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden, bei zweimaliger Gabe pro Tag auch etwa 30 Minuten vor dem Abendessen; wichtig: nicht vor dem Schlafengehen einnehmen!

Protonenpumpenhemmer sind die wirksamsten Medikamente bei Refluxkrankheit.

Symptomatische Refluxkrankheit immer behandeln!

Abb. 2.7.1 Therapeutisches Vorgehen bei Refluxösophagitis



H_2-Blocker haben nur in leichen Fällen einen Stellenwert.

Zu Kontraindikationen, UAWs und Wechselwirkungen vergleiche die Angaben im Abschnitt „Ulkuskrankheit".

H_2-Rezeptorantagonisten

Sie sind deutlich schwächer wirksam als PPIs. Nachteilig ist zusätzlich eine Toleranzentwicklung, d.h. die Wirksamkeit lässt mit der Zeit nach.

H_2-Rezeptorantagonisten haben allenfalls einen Platz bei leichten Fällen und für das sporadische Sodbrennen (keine eigentliche Krankheit). Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Ranitidin (300 mg/Tag) und Famotidin (40 mg/Tag). Sie sind inzwischen in niedriger Dosierung (Ranitidin 75 mg; Famotidin 10 mg) auch frei verkäuflich (OTC) erhältlich.

Zu Kontraindikationen, UAWs und Wechselwirkungen vergleiche die Angaben im Abschnitt „Ulkuskrankheit".

Antazida und Sucralfat

Antazida sind häufig eingenommene Pharmaka zur Selbstmedikation von Refluxsymptomen, weil sie

Beschwerden kurzfristig lindern können. Da sie aber einen anhaltenden Effekt haben, sind sie nur beim sporadischen Sodbrennen sinnvoll. Ein Nutzen einer Langzeittherapie ist nicht nachgewiesen.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, die überwiegend im Kolon lokalisiert sind und sich in erster Linie durch Diarrhöen, abdominelle Schmerzen, Fisteln und Abszesse (M. Crohn) oder blutige Diarrhöen (Colitis ulcerosa) manifestieren. Die jährliche Inzidenz beträgt 3–15/100 000, die Prävalenz 100–200 pro 100 000.

Der spontane Verlauf beider Erkrankungen ist fluktuierend. 50 % der Patienten haben einen eher blanden Verlauf, 35–45 % gelangen unter einer Plazebotherapie in Remission, 90 % weisen mehrfache Rezidive auf. Bei M. Crohn ist dies auch nach Resektion in 50–75 % der Fall, wohingegen die Colitis ulcerosa nach totaler Kolektomie geheilt ist.

Morbus Crohn

Diagnostik

Die Symptomatik des Morbus Crohn umfasst in 75 % der Fälle Diarrhö und Bauchschmerzen, weniger häufig sind Blutungen und Fistelbildungen im Analbereich. Relativ häufige extraintestinale Symptome sind Gewichtsverlust, Fieber, Anämie, Erythema nodosum, Arthralgien und Augenbeteiligung. Prinzipiell kann der gesamte Gastrointestinaltrakt befallen sein, am häufigsten jedoch der Ileozökalbereich. Die Ausdehnung wird erfasst durch Endoskopie (hohe Koloskopie und Gastroduodenoskopie) und Röntgendoppelkontrast bzw. Magnetresonanztomografie für den Dünndarm.

Die Einstufung der Aktivität orientiert sich am klinischen Zustand und an Laborparametern; Aktivitätsindizes (z. B. der CDAI-Index nach Best) sind im klinischen Alltag überflüssig.

Therapie

Die Behandlung ist standardisiert und beruht auf der Gabe weniger Wirkstoffe (Glukokortikosteroide, 5-Aminosalicylsäure [5-ASA], Immunsuppressiva, Antibiotika) und der Ernährungstherapie (nur bei aktiver Erkrankung). Die konservative Therapie bessert lediglich die Symptome, heilt die Erkrankung aber nicht. Chirurgische Maßnahmen sind bei den typischen Komplikationen (Stenosen, Perforationen sowie interenterische Fisteln) und bei therapierefraktärer Erkrankung besonders des Kolon angezeigt.

Antikörper gegen Tumornekrosefaktor (Infliximab, Adalimumab) sind bei refraktären Erkrankungsformen wirksam. Bei sorgfältiger Patientenauswahl erreicht man damit gute Ergebnisse, bei breiter Anwendung aber nur in 20–30 % Langzeitremissionen. UAWs sind nicht häufig, aber im Einzelfall sehr schwerwiegend.

Antikörper gegen Tumornekrosefaktor: **Patienten sorgfältig auswählen**

Die Stufentherapie des Morbus Crohn ist in Abb. 2.7.2 dargestellt, die Dosierungsschemata der wichtigsten Medikamente zeigt Tab. 2.7.2.

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide sind die wirksamsten Medikamente bei aktivem M. Crohn; sie führen bei 60–80 % der Patienten zur Symptombesserung. Bei der chronisch aktiven Erkrankung spielen sie eine untergeordnete, bei der Rezidivprophylaxe keine Rolle. Prednisolon und, bei ausgeprägten Eiweißstoffwechselstörungen, Methylprednisolon stehen im Vordergrund. Resorption und Bioverfügbarkeit sind bei M. Crohn nicht verändert. Die erforderlichen Dosen liegen eindeutig über der Cushingschwelle.

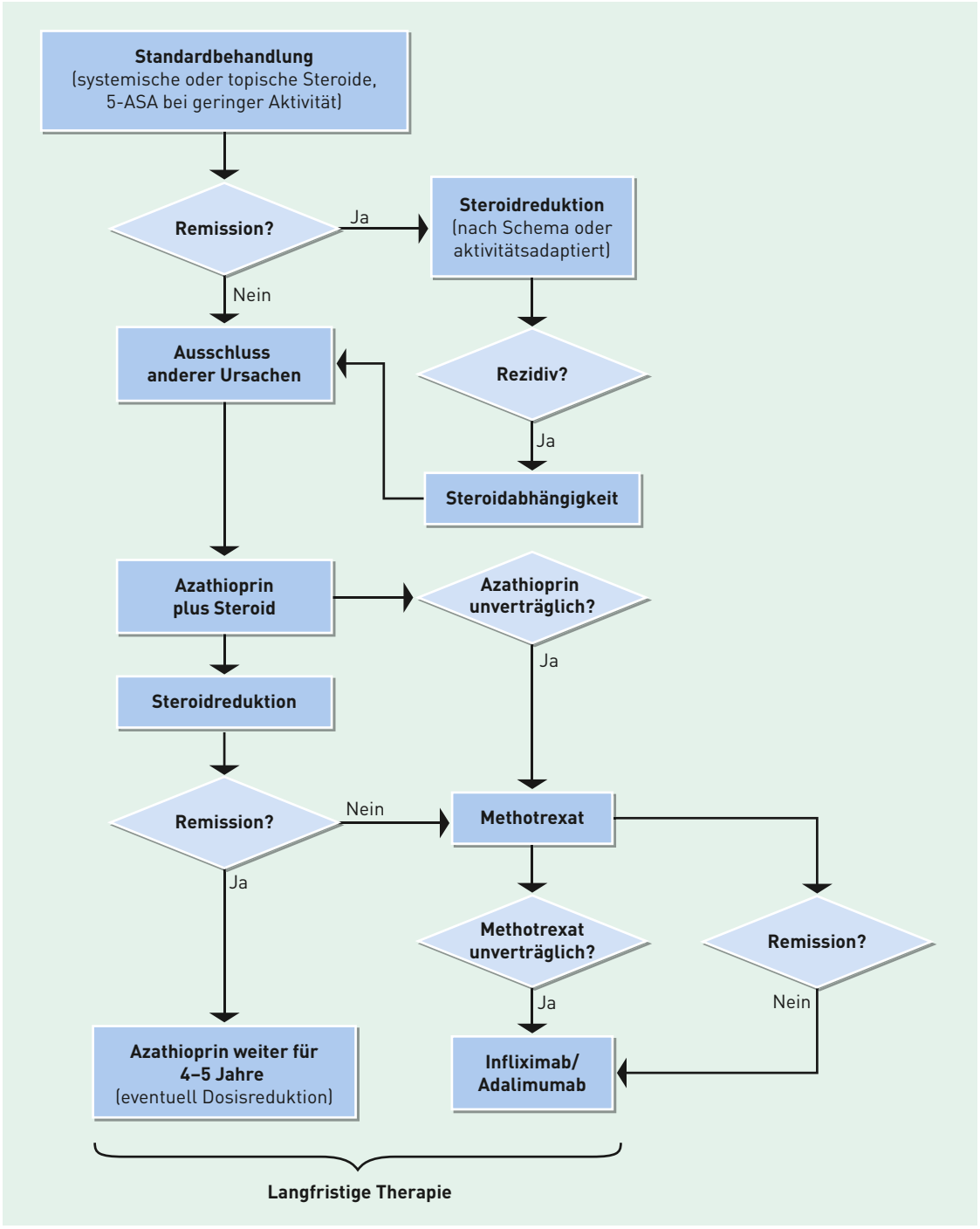
Angesichts der nicht unerheblichen UAWs sind die topischen Steroide wie Budesonid ein Fortschritt. Budesonid weist eine deutlich höhere Rezeptoraffinität auf und wird bei der ersten Leberpassage zu 90 % verstoffwechselt. Es hat eine hohe lokale und geringe systemische Wirkung und ist bei Patienten mit mäßig bis mittelgradig aktivem M. Crohn insbesondere des Ileozökalbereichs den systemischen Glukokortikoiden vorzuziehen.

Budesonid kann trotz des höheren Preises gerechtfertigt sein.

Die Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden ist kostengünstig. Bei geeigneten Patienten und einer Therapiedauer über vier bis sechs Wochen ist Budesonid trotz des höheren Preises wegen der geringeren Rate an UAWs gerechtfertigt.

Kontraindikationen, UAWs und Interaktionen: Glukokortikosteroide sind bei fortgeschrittener Osteoporose, bekannter Steroidpsychose und chronischen Infektionen kontraindiziert. Die häufigsten UAWs sind Osteoporose, Manifestation eines Diabetes mellitus, Myopathien und psychische Veränderungen. Die Häufigkeit hängt von Behandlungsdauer und Dosis ab, UAWs treten aber oberhalb der Cushingschwellendosis bei fast allen Patienten auf. Bei systemischer Langzeittherapie entwickelt sich eine Nebennierenrindenatrophie, die in Stresssituationen deutlich höhere Steroiddosen erfordert.

Abb. 2.7.2 Stufentherapie des Morbus Crohn



Bei hochaktivem Morbus Crohn sind **Steroide überlegen.**

Mesalazin (5-Aminosalicylsäure [5-ASA])

Mesalazin zur Rezidivprophylaxe: Kosten vs. Nutzen im Einzelfall abwägen

Mesalazin ist bei aktivem M. Crohn nur in hohen Dosen über 4 g/Tag wirksam und den Glukokortikosteroiden unterlegen. Bei 50 % der Patienten mit mildem M. Crohn reicht Mesalazin aus. Von den 5-ASA-Derivaten erreicht im terminalen Dünndarm und proximalen Dickdarm nur Mesalazin ausreichende Konzentrationen, da Sulfasalazin und Olsalazin erst im Dickdarm bakteriell gespalten werden. In der Rezidivprophylaxe ist Mesalazin bei operativ erzielter Remission mäßig wirksam, nicht aber bei Remission durch Steroide. Somit sollte sich die Gabe von Mesalazin bei aktiver Erkrankung auf Patienten mit mäßiger Aktivität beschränken, wenn Glukokortikosteroide nicht infrage kommen. Angesichts der relativ hohen Kosten und der begrenzten Wirksam-

keit muss die Indikation im Einzelfall abgewogen werden.

Kontraindikationen, UAWs und Interaktionen: Mesalazin ist bei ausgeprägter Niereninsuffizienz kontraindiziert. UAWs wie Pankreatitis und Perikarditis sind selten. Die Toxizität von Methotrexat und die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen können verstärkt werden. Die Kapseln sollen 30 Minuten vor der Mahlzeit eingenommen werden.

Immunsuppressiva

Azathioprin führt bei 60–70 % der Patienten, die kortikoidrefraktär oder -abhängig sind, zu einer Besserung, die das Absetzen von Glukokortikoiden möglich macht. Die Wirkung setzt in der Regel erst nach sechs bis zwölf Wochen ein. Auch bei aktiver Erkrankung kann Azathioprin additiv zu Glukokortikoiden wirken, wenn Patienten bereits früher mit Glukokortikoiden schwer zu behandeln waren.

UAWs (insgesamt 10 %) sind Pankreatitis (3 %), Knochenmarkdepression (2 %), Allergien (2 %) und Leberschäden (3 %).

Methotrexat ist ebenfalls wirksam bei steroidabhängigen oder -refraktären Patienten. Vergleiche mit anderen Immunsuppressiva fehlen. UAWs sind Zytopenie in Kombination mit Steroiden, Leberfibrose.

Infliximab ist bei steroidrefraktären Patienten wirksam (40 % Remission, weitere 20 % Besserung) und führt bei Fisteln in 50–60 % zu Fistelverschluss, oft allerdings nur vorübergehend. Die Rate von Langzeitremission über ein Jahr liegt bei 20–30 %. UAWs sind Abszesse bei Fistelpatienten, Hypersensibilität, schwere Infekte und Tuberkulose, Herzinsuffizienz und Lymphome; zu therapiebedingten Todesfällen kommt es in 0,5–1,0 %. Kontraindikationen bestehen bei Tuberkulose, Sepsis, Infektionen, COPD.

Adalimumab zeigt ähnliche Ergebnisse.

Antibiotika

Metronidazol ist in 30–60 % bei sezernierenden Fisteln längerfristig wirksam, ebenso Ciprofloxacin in Einzelfällen.

Kostenaspekte

Azathioprin und Methotrexat sind kosteneffektiv, zumal sie in der Regel mit Steroideinsparung verbunden sind. Infliximab ist als Fistelbehandlung indiziert, sonst Therapie der dritten Wahl nach Ausschöpfen der übrigen Maßnahmen. Die Kosten einer Behandlung liegen bei 2500–3000 Euro, für Adalimumab liegen die Kosten initial bei ca. 5000 Euro.

Tab. 2.7.2 Dosierungen bei Morbus Crohn

Medikament	Dosierung
› Glukokortikosteroide	Wöchentliche Reduktion: Wöchentliche Reduktion
– Prednisolon	60 mg —10 mg→ 30 mg —5 mg→ 10 mg
– Methylprednisolon	48 mg —8 mg→ 32 mg —4 mg→ 8 mg
– Budesonid	3 x 3 mg/Tag
› Mesalazin (5-ASA)	3 x 1,5 g/Tag, in der Rezidivprophylaxe 3–4 g/Tag
› Azathioprin	50–150 mg/Tag einschleichend, Dosisreduktion nach 2–3 Jahren
› Methotrexat	25 mg i. m. (später p. o.), Langzeit 12,5–20 mg/Wo
› Infliximab	5 mg/kg KG per Inf., bei Fisteln erneut nach 2 und 6 Wo. Bei Ansprechen Wiederholung alle 8 Wo möglich.
› Adalimumab	160 mg initial, 80 mg nach 2 Wo, 40 mg alle 2 Wo
› Metronidazol	10–20 mg/kg KG/Tag, zu reduzieren auf 500 mg/Tag
› Ciprofloxacin	750 mg/Tag, Absetzversuch nach 3 Monaten

Colitis ulcerosa

Diagnostik

Die Ausdehnung wird mittels Endoskopie erfasst, die Aktivität durch die Symptome Durchfall und Blutverlust sowie durch das Routinelabor.

Therapie

Da es keine ätiologisch begründete Therapie gibt, ist die Behandlung rein symptomatisch. Sie beschränkt sich auf die Begrenzung des Blutverlusts und eine langfristige Normalisierung der Stuhlfrequenz. Das Stufenschema zur Therapie zeigt Abb. 2.7.3.

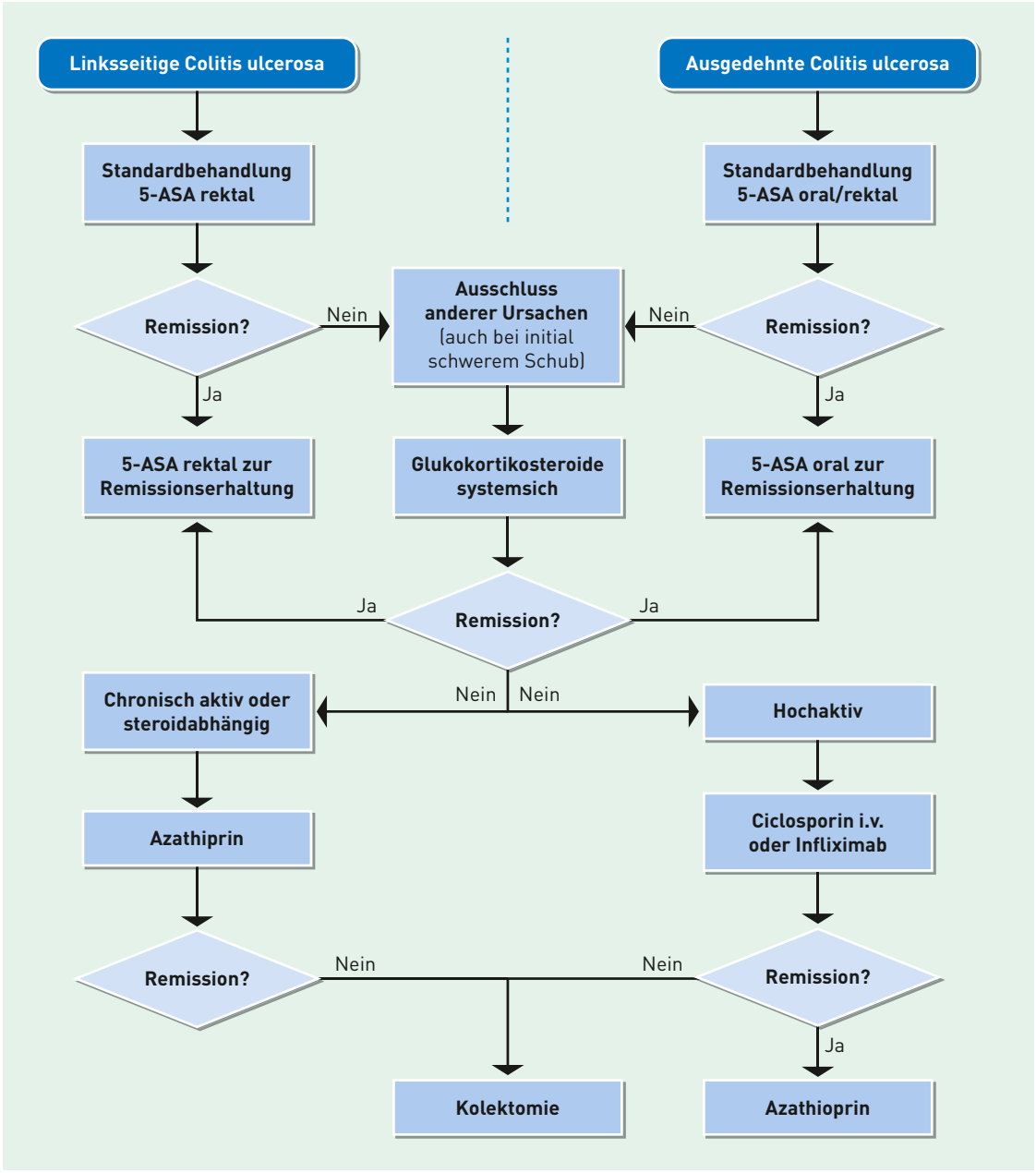
Standardtherapie
bei Colitis ulcerosa sind Mesalazin und Steroide.

Die Standardtherapie besteht aus der Gabe von 5-Aminosalicylsäure-Präparaten (5-ASA) und Glukokortikosteroiden. Bei Befall des distalen Kolons bis zur linken Flexur werden die Medikamente rektal verabreicht, bei ausgedehnter Kolitis oral und rektal, bei schwerem Verlauf zusammen mit intravenösen Kortikosteroiden. Eine Kombination aus oraler und rektaler Therapie ist günstig.

Bei refraktärem Verlauf oder bei Steroidabhängigkeit ist die Kombination von Glukokortikosteroiden mit Azathioprin sinnvoll. Verläuft die Erkrankung refraktär und bleibt hochaktiv, ist ein Behandlungsversuch mit Ciclosporin oder mit Infliximab zu erwägen. Sind auch diese Optionen ohne Erfolg, muss eine totale Kolektomie erwogen werden.

Die Gabe von E. coli Nissle ist zur Remissionserhaltung als Alternative wirksam. Eine langfristige Therapie mit Infliximab über die Akutbehandlung hinaus bewirkt nur bei 20 % eine Remission.

Abb. 2.7.3 Stufentherapie der Colitis ulcerosa



Mesalazin:
bei linksseitiger Kolitis lokal, bei ausgedehnter Kolitis oral plus rektal

Mesalazin (5-Aminosalicylsäure [5-ASA])

Präparate mit diesem Wirkstoff sind Mittel der ersten Wahl bei mäßig bis mittelschwer aktiver Colitis ulcerosa. Neben Mesalazin sind auch Sulfasalazin und Olsalazin wirksam. Sulfasalazin ist mit mehr UAWs behaftet. Bei distalem Befall erfolgt die Therapie mit Einläufen und Klysmen, bei Proktitis mit Suppositorien. Die Wirkstoffe eignen sich auch zur Rezidivprophylaxe, Unterschiede in der Galenik sind für den klinischen Erfolg nicht relevant.

Die Dosierung liegt für Mesalazin bei 3–4 g/Tag, für Sulfasalazin bei 3 g/Tag. Rektal werden Einläufe mit 1–4 g Mesalazin oder dreimal täglich 500 mg Sulfasalazin als Suppositorium gegeben. Mesalazin ist etwa dreimal so teuer wie Sulfasalazin, hat aber weniger UAWs. Rektal genügt die Gabe von zweimal 1 g Mesalazin. Schäume werden besser vertragen, sind aber deutlich teurer.

Mesalazin ist teurer, wird aber **besser vertragen.**

UAWs: Mesalazin: vergl. M. Crohn; bei Olsalazin zusätzlich Durchfälle. Sulfasalazin: Übelkeit und Kopfschmerzen in 20 %, dosisabhängig. Selten sind Knochenmarksdepression, Perikarditis, Pankreatitis, Oligospermie, hämolytische Anämie, Cholestase. Sehr selten Lungenfibrose.

Glukokortikosteroide

Sie sind Mittel der ersten Wahl bei fehlendem Ansprechen auf Mesalazin und/oder sehr hoher Krankheitsaktivität. Die Dosierung liegt bei 60–100 mg oral, bei schwerer Verlaufsform 100 mg i.v. Die Ansprechrate ist 80 % bei mäßiger, 40–50 % bei hoher Aktivität. Bei distaler Aktivität sollten Einläufe oder Schäume gegeben werden; für diese Indikation ist Budesonid (2 mg/Tag) geeignet, zumal es mit weniger Nebenwirkungen behaftet ist. Die Dosierung von Betamethason als Einlauf beträgt ein- bis zweimal 5 mg/Tag, die von Hydrocortison 100 mg/Tag. Bei Besserung jeweils langsame Dosisreduktion. Zur Kostensituation vergleiche M. Crohn.

Immunsuppressiva

Azathioprin ist eine Alternative bei refraktärer oder steroidabhängiger Erkrankung, auch als Langzeittherapie. Die Ansprechrate liegt bei etwa 60 %. Details vergleiche M. Crohn.

Ciclosporin ist bei sehr schwerer Kolitis kurzfristig (drei bis zwölf Tage) zum Erreichen einer Remission vor einer Kolektomie geeignet, nicht als Langzeittherapie. Die Dosierung liegt bei 2 mg/kg KG/Tag i.v. oder 5–8 mg/kg KG oral. Wichtig sind regelmäßige Blutspiegelbestimmungen.

Probiotika

E. coli Nissle ist in der Remissionserhaltung ähnlich wirksam wie Mesalazin und preislich vergleichbar. Zu anderen Probiotika gibt es keine verlässlichen Daten.

Motilitätsstörungen des Dickdarms

Zu den Motilitätsstörungen des Kolons gehören das Reizdarmsyndrom, die funktionelle Diarrhö und die habituelle Obstipation. Gesicherte Erkenntnisse über die Pathogenese dieser funktionellen Erkrankungen liegen nicht vor. Folglich gibt es keine kausale, sondern nur eine symptomatische Therapie.

Reizdarmsyndrom

Das Syndrom ist charakterisiert durch wiederkehrende abdominelle Schmerzen über mindestens drei Monate gemeinsam mit Veränderungen des Stuhlverhaltens. Nach den ROM-III-Kriterien gehören zu den Beschwerden:

- diffuse Schmerzen,
- Meteorismus/Blähungen,
- Flatulenz,
- Erleichterung nach dem Stuhlgang oder
- Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung.

Mögliche pathogenetische Mechanismen beim Reizdarmsyndrom sind:

- viszerale Hyperalgesie,
- Motilitätsstörungen (Obstipation, Diarrhö),
- Störungen des enterischen autonomen Nervensystems,
- psychsomatische Störungen.

Die Diagnose **„Reizdarmsyndrom“** setzt den Ausschluss organischer Erkrankungen voraus.

Diagnostik

Positive diagnosesichernde Befunde gibt es beim Reizdarmsyndrom nicht. Wichtig ist der Ausschluss von Alarmsymptomen, die tumorverdächtig sind: Gewichtsabnahme, Leistungsminderung, Blutbeimengung zum Stuhl. Die Diagnose wird gestellt, wenn die genannten Merkmale über längere Zeiträume bestehen und eine organische Erkrankung durch gängige Untersuchungen ausgeschlossen ist.

Therapie

Die Schwere der Symptome und die oft erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bestimmen Art und Umfang der Therapie. Realistisches Therapieziel ist eine Linderung, nicht ein anhaltendes Verschwinden der Symptome. Die Behandlung basiert in hohem Maße auf der Beachtung von Allgemeinmaßnahmen, selten ist eine längere medikamentöse Behandlung sinnvoll.

Allgemeinmaßnahmen

Beratung: Zu Beginn ist der Patient gründlich über die vermutete Pathophysiologie und den Spontanverlauf aufzuklären. Die Symptome werden anerkannt; gleichzeitig ist dem Patienten zu vermitteln, dass es sich nicht um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt.

Entspannung: Entspannungsübungen, autogenes Training oder eine Verhaltenstherapie können in einzelnen Fällen sinnvoll sein. Regelmäßige körperliche Bewegung ist wichtig.

Wichtig sind kleine Mahlzeiten, weil große Mahlzeiten zu einer verstärkten Kolonmotilität und aufgrund der viszeralen Hyperalgesie zu vermehrten Beschwerden führen. Die vielfach zitierte ballaststoffreiche Kost bewirkt bei den meisten Patienten mit Reizdarmsyndrom eine Zunahme der Beschwerden. Echte Nahrungsmittelallergien sind beim Erwachsenen extrem selten.

Ballaststoffreiche Kost verschlimmert die Beschwerden oft.

Die Therapie bei Reizdarmsyndrom richtet sich nach dem Beschwerdetyp.

Pharmakotherapie

Die Therapie des Reizdarmsyndroms richtet sich in Zusammenhang mit Stuhlabnormität und Beschwerdebild nach den folgenden Typen:

- Typ I: Diarrhö dominant,
- Typ II: Obstipation dominant,
- Typ III: Schmerz dominant,
- Typ IV: Meteorismus/Gasbildung dominant.

Entsprechend dieser Einteilung können bei Versagen der Allgemeinmaßnahmen stuhlregulierende, entblähende, spasmolytische und motilitätswirksame Medikamente eingesetzt werden. Jede Therapieform ist mit einer hohen Plazeboansprechrate von 40–60 % verbunden. Antibiotika und Kortikosteroide spielen in der Pharmakotherapie des Reizdarmsyndroms keine Rolle.

Typ I und Typ II werden entsprechend ihren Leitsymptome weiter unten in den Abschnitten „Diarrhö“ und „Obstipation“ beschrieben.

Typ III und Typ IV sind eng miteinander verwoben und lassen sich daher häufig nicht voneinander trennen.

Spasmolytika

Diese wirken krampflösend. Die Wirksamkeit ist nicht gut untersucht, die Ansprechrate liegt nur 10–20 % über der Plazeborate.

Mebeverin: Neben der geringen Effektivität fehlen Studien zum besten Einnahmezeitpunkt und zur besten galenischen Form (retardiert – nicht retardiert). Es ist deshalb sinnvoll, dieses Medikament erst nach Ausschöpfen der nicht medikamentösen Möglichkeiten und nur zeitlich begrenzt über vier bis sechs Wochen oder als Bedarfsmedikation einzusetzen. Eine Langzeittherapie mit Mebeverin ist nicht indiziert.

Obstipation liegt nur vor, wenn **weniger als drei Stuhlentleerungen pro Woche** erfolgen.

Butylscopolamin: Auch hier ist die beste Applikationsart (oral – Pflaster – Suppositorien) nicht eindeutig geklärt. Nach allgemeiner Erfahrung lässt sich aber der Einsatz von Butylscopolamin als Suppositorium bei krampfartigen abdominellen Schmerzen rechtfertigen. Es fehlen Vergleichsstudien zu Mebeverin (siehe oben).

Pfefferminzöl kann als entblähendes Medikament beim Reizdarmsyndrom eingesetzt werden, obgleich sichere Daten für dieses Beschwerdebild nicht vorliegen. Kurzfristige Erfolge erzielt Simeticon.

Probiotika bestehen in unterschiedlicher Zusammensetzung aus Lactobacillus, Enterococcus, Bifidobacterium und E. coli Nissle. Sie haben in kleineren Studien Wirksamkeit gezeigt und können probatorisch eingesetzt werden.

Antidepressiva

Antidepressiva verbessern die Befindlichkeit der Patienten und haben Einfluss auf den gastrointestinalen Transit der Nahrung. Während die „klassischen“ trizyklischen (NSMRIs) wie die selektiven (SSRIs) Antidepressiva das Befinden verbessern, haben sie einen gegensätzlichen Einfluss auf die Nahrungspassage: NSMRIs wie Amitriptylin und Doxepin wirken wegen ihrer anticholinergen Eigenschaften eher bei Schmerzen in Kombination mit Diarrhö (Typ I), SSRIs wie Fluoxetin, Citalopram oder Paroxetin eher bei Schmerzen in Kombination mit Obstipation (Typ II).

Beide Gruppen sind nur indiziert, wenn Schmerzen im Vordergrund stehen. Für alle Antidepressiva ist in diesen Indikationen eine Dosis aus dem unteren therapeutischen Bereich zu wählen. Die Therapie soll auf maximal sechs Monate begrenzt sein.

Obstipation

Bei Obstipation wird der Stuhl nicht in ausreichender Häufigkeit, ausreichender Menge oder nur unter Beschwerden ausgeschieden (Überlappung mit dem Reizdarmsyndrom). Obstipation liegt nur dann vor, wenn weniger als drei Stuhlentleerungen pro Woche erfolgen. Betroffen sind 15 % aller Frauen und 5 % aller Männer, die Häufigkeit nimmt in höherem Alter zu. 50 % der Obstipierten haben eine normale Transitzeit, 20 % einen „Slow Transit“, 30 % eine Ausscheidungsstörung.

Diagnostik

Bei fehlenden Alarmsymptomen für ein malignes Geschehen genügt in der Regel eine hohe Koloskopie mit sorgfältiger Proktoskopie. Für seltene hartnäckige Fälle gibt es die Transitzeitbestimmung (Hinton-Test).

Therapie

Allgemeinmaßnahmen

Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass mehr als drei Stuhlentleerungen pro Woche nicht erforderlich sind, schon gar nicht täglicher Stuhlgang. Eine Erhöhung der Ballaststoffmenge ist sinnvoll, besonders wenn zuvor „Schonkost“ eingehalten wurde. Die häufig angestrebte Verdoppelung auf 30–40 g pro Tag wird allerdings wegen unangenehmer Nebenwirkungen (besonders Blähungen) oft nicht toleriert, meist reicht auch schon eine Anreicherung mit Obst und Gemüse aus.

Ausreichend Flüssigkeit ist wichtig; Empfehlungen von mehr als 2 Litern täglich sind übertrieben.

Regelmäßige körperliche Aktivität ist besonders im Alter von Bedeutung.

Pharmakotherapie

Eine Behandlung erfolgt bei chronischer Obstipation (über drei Monate) und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Ziel ist weniger das Erreichen einer bestimmten Stuhlfrequenz als die Linderung der Symptome.

Laxanzien

Die Wirksamkeit der oben besprochenen Allgemeinmaßnahmen sollte zunächst über etwa vier Wochen beobachtet werden, bevor man Medikamente einsetzt. Vielfach wird jedoch vom Patienten schon frühzeitig eine Laxanzientherapie in Selbstmedikation durchgeführt. Deshalb und weil Laxanzien aus der Erstattungspflicht der GKV herausgenommen wurden, ist die Beratung über Lebensführung und sinnvollen Einsatz evtl. notwendiger Laxanzien besonders wichtig.

In der Praxis wird selten zwischen den verschiedenen Obstipationsformen unterschieden, doch ist bei normalem Transit eine Laxanziengabe nur passager sinnvoll, bis der informierte Patient mit Allgemeinmaßnahmen und einer Akzeptanz seines oft „normalen" Stuhlgangs leben kann. Bei „Slow Transit" ist dagegen eine Laxanzientherapie unvermeidlich. Bei Patienten mit einer Defäkationsstörung ist neben einer Anwendung von Gleitmitteln (Suppositorien) und Entleerungshilfen (Klysmen) häufig eine nicht pharmakologische Therapie (Biofeedbacktherapie, chirurgische Therapie) indiziert. Dies setzt die Abklärung durch einen Spezialisten voraus.

Osmotische Laxanzien: Die Wirkung erfolgt über die Anregung der Propulsion durch vermehrte Darmfüllung.

Lactulose, ein synthetisches Disaccharid, wird im Dickdarm von Bakterien gespalten (Blähungen). Es wird häufig eingesetzt bei Obstipation älterer oder bettlägeriger Patienten; Dosierung 5–20 g pro Tag.

Makrogol wird in größeren Flüssigkeitsmengen gelöst, führt bereits in Magen und Dünndarm zur vermehrten Wanddehnung und kann dosisabhängig Übelkeit oder gar Erbrechen auslösen; Dosis 10–26 g pro Tag.

Motilitätswirksame Laxanzien wirken propulsiv über das enterische Nervensystem. Zusätzlich führen sie zu einer vermehrten Sekretion von Flüssigkeit in das Darmlumen. Ihre Wirkung ist häufig verbunden mit Darmkrämpfen und dem Absetzen von wässrigen Stühlen. UAWs bestehen entsprechend aus erheblichem Flüssigkeitsverlust und Hypokaliämie. Empfohlen wird keine tägliche, sondern eine diskontinuierliche Therapie. Bisacodyl (5–10 mg), Picosulfat (5–10 mg) und Sennaglykoside (6–30 mg) sind die Hauptvertreter dieser Stoffklasse.

Ballaststoffe und Quellmittel

Weizenkleie und Leinsamen: Verstärkte Wasserbindung und Darmfüllung haben eine propulsive Wirkung. Ein Abbau durch Darmbakterien führt leicht zu Blähungen, wodurch die erwünschte Dosis von 30–40 g pro Tag oft nicht erreicht wird.

Flohsamen (Plantago ovata) werden in der Regel besser vertragen, Dosis drei- bis viermal 5 g pro Tag.

Laxanzien erst,
wenn Allgemeinmaßnahmen nicht fruchten

Gleitmittel und Entleerungshilfen

Glycerol als Suppositorium kann die Defäkation erleichtern. **Paraffinöl** wirkt oral.

› **Cave:** Aspiration bei älteren und bettlägerigen Patienten!

Diarrhö

Eine Durchfallerkrankung liegt vor, wenn die Stuhlfrequenz > 3/Tag und das Stuhlgewicht > 200 g/Tag beträgt. Mehr als drei Stühle pro Tag bei normalem Stuhlgewicht gelten als „Pseudodiarrhö".

Sekretorische Diarrhö: Hierzu gehören die erregerbedingten akuten Durchfallerkrankungen, selten sind hormonbedingte Formen (z. B. Karzinoid).

Osmotische Diarrhö: Sie wird ausgelöst durch schlecht resorbierbaren Darminhalt. Beispiele sind Malabsorptionssyndrome durch organische Erkrankungen wie Pankreasinsuffizienz, Sprue, bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms, exogen zugeführte osmotisch wirksame Substanzen (Laktose, Fruktose, osmotische Laxanzien). Die osmotische Diarrhö verschwindet bei Nahrungskarenz, was als Diagnostikum genutzt werden kann.

Funktionelle Diarrhö: Sie gehört zum Reizdarmsyndrom. Definitionsgemäß liegt dabei keine der oben besprochenen Ursachen vor, es handelt sich meist um eine „Pseudodiarrhö".

Flohsamen
werden oft besser vertragen als Weizenkleie und Leinsamen.

Diagnostik

Akute Diarrhö ist meist erregerbedingt und sistiert spontan nach drei bis vier Tagen. Nur bei Persistenz über fünf Tage, Fieber oder blutigen Stühlen ist eine Erregersuche im Stuhl (selten im Blut) indiziert.

Die chronische Diarrhö erfordert eine sorgfältige laborchemische, mikrobiologische, endoskopische und radiologische Diagnostik.

Therapie

Bei **akuter Diarrhö** steht im Vordergrund zunächst eine ausreichende orale Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr. In der Regel reicht die Zufuhr salziger Brühe im Wechsel mit gesüßtem Tee in ausreichender Menge aus. Anstelle von Tee verwenden Fernreisende gerne Colagetränke oder Elektrolytlösungen aus dem Sport. Zuckerlösung ist wichtig, weil sie gleichzeitig die Wasser- und Elektrolytsekretion hemmt. Ist diese Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr nicht möglich, z. B. bei Übelkeit oder Erbrechen, bestehen blutige Stühle oder Fieber, ist eine intravenöse Substitutionstherapie indiziert.

Antidiarrhoika können die Erkrankungsdauer **verlängern.**

› **Cave: Ein gefährlicher Flüssigkeitsverlust wird bei Kindern und alten Menschen leicht übersehen.**

Antidiarrhoika (siehe unten) sind in der Regel innerhalb der ersten fünf Tage nicht angezeigt; möglicherweise verlängern sie sogar die Dauer der Erkrankung und der Keimausscheidung. Sie können jedoch in speziellen Situationen für eine begrenzte Zeit erforderlich sein, wenn beispielsweise auf einer Reise Durchfälle eine große Belastung darstellen. Kontraindiziert sind Antidiarrhoika bei Durchfall mit blutigen Stühlen und/oder Fieber, da sie das Auftreten eines septischen Bildes begünstigen können.

Antibiotika werden bei akuter blutiger Durchfallerkrankung angewandt, besonders wenn diese mit Fieber einhergeht. Diese ist häufig durch Campylobacter ausgelöst. Empfohlen werden Ciprofloxacin (zweimal 500 mg) oder Cotrimoxazol (zweimal 1 g) über drei Tage.

Die **chronische Diarrhö** lässt sich meist durch eine effektive Behandlung der zugrunde liegenden organischen Erkrankung beherrschen. Eine symptomatische Therapie mit Antidiarrhoika kommt nur infrage, wenn die kausale Therapie nicht ausreichend wirksam ist, z. B. bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung.

Bei **funktioneller Diarrhö** ist eine ursächliche Behandlung nicht möglich. Die Allgemeinmaßnahmen stehen hier im Vordergrund mit dem Ziel, die Symptome zu lindern.

Wird die Lebensqualität stark einschränkt, kann die Gabe von Antidiarrhoika sinnvoll sein. Sie sollte jedoch der Situation angepasst sein und nicht über längere Zeit erfolgen. Bei funktioneller Diarrhö kann in Zusammenarbeit mit einem psychiatrisch geschulten Arzt auch eine unterstützende Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin) erwogen werden (siehe Reizdarmsyndrom).

Antidiarrhoika

Loperamid gehört zur Gruppe der Opioide. Es hemmt die Flüssigkeitssekretion und die Propulsion des Darminhalts. Kontraindiziert ist es bei Fieber, blutigen Stühlen und Ileus. Eine Selbstmedikation ist bis zu drei Tagen vertretbar. Die Initialdosis ist 4 mg (Kapsel oder Lösung), danach 2 mg nach jedem Stuhlgang. Wichtig: die maximale Dosis pro Tag beträgt 12 mg.

Bierhefeextrakte: Saccharomyces boulardii ist besonders wirksam in der Prophylaxe der Reisediarrhö, während die Effektivität in der Behandlung der akuten Diarrhö weniger überzeugend ist. Die Dosis ist ein- bis zweimal 250 mg zur Prophylaxe, beginnend fünf Tage vor der Reise. Die therapeutische Dosis liegt ebenfalls bei ein- bis zweimal 250 mg/Tag.

Literatur

1 Malfertheiner P, Megraud F et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. Gut 56 (2007), 772–781
2 Fischbach W, Malfertheiner P et al. S3-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Refluxkrankheit der DGVS. Z Gastroenterol 47 (2009), 68–102
3 Moayyedi P, Soo S et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006, CD002096
4 Finney JS, Kinnersley N et al. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia. J Clin Gastroenterol 26 (1998), 312–320
5 Wang C, Hunt RH. Medical management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin North Amer 37 (2008), 879–899
6 Koop H, Schepp W et al. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der DGVS. Z Gastroenterol 43 (2005), 163–164
7 Hoffmann JC, Preiß JC et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn. Z Gstroenterol 46 (2008), 1094–1146
8 Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein CR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease; evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. Aliment Pharmacol Ther 26 (2007), 978–1003
9 Hoffmann JC, Zeitz M et al. Diagnostik und Therapie der Colitis Ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der DGVS zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Z Gastroenterol 42 (2004), 979–983
10 Hotz J, Enck P et al. Konsensusbericht Reizdarmsyndrom – Definition, Diagnosesicherung, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. Z Gastroenterol 37 (1999), 685–700
11 Brandt LJ, Bjorkman D et al. Systematic review of the management of irritable bowel syndrome in North Amercica. Amer J Gastroenterol 97 (2002), S7–S26
12 National Institute for Clinical Excellence. Irritable bowel syndrome in adults. NICE clinical guideline 61 (February 2008), 1–27

Andrea Pfister-Wartha

Erkrankungen der Haut: Allergien, Mykosen

Gegenstand dieses Kapitels ist die medikamentöse Therapie von Hauterkrankungen, die durch Allergien bedingt sind, sowie die Therapie von Mykosen.

Durch Allergien bedingte Hauterkrankungen

Die häufigsten durch allergische Reaktionen hervorgerufenen Erkrankungen sind als **Spätreaktionen** das allergische Kontaktekzem und das Arzneimittelexanthem sowie als **Sofortreaktion** die Urtikaria.
Arzneimittelexantheme vom Spättyp (häufigste Form: makulo-papulös; ferner bullös oder pustulös [akute generalisierte exanthematische Pustulose, AGEP]) treten oft erst am siebten bis zehnten Einnahmetag des ursächlichen Medikaments auf und dauern nach Absetzen noch tagelang an bzw. können sogar noch zunehmen. Arzneimittelallergien vom Soforttyp manifestieren sich als Urtikaria oder Quincke-Ödem. Als Auslöser einer Urtikaria sind Intoleranzreaktionen und andere Ursachen abzugrenzen.

Diagnostik

Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist bei allen durch Allergene ausgelösten Dermatosen die exakte und detaillierte Anamnese. Sie beinhaltet gezieltes Fragen nach möglichen Kontaktallergenen aus Alltag, Beruf, Hobby oder Körperpflege, nach Medikamenten, nach Ernährungsgewohnheiten, nach möglichen Reaktionen auf Insektenstiche oder nach Stigmata der atopischen Disposition. Die Lokalisation der Hautveränderungen hilft bei der Suche nach dem auslösenden Kontaktallergen. Bei Verdacht auf Arzneimittelallergien müssen der exakte Handelsname aller eingenommenen Medikamente, alle Inhaltstoffe, genauer Beginn und Dauer der Einnahme, frühere Einnahme und deren Verträglichkeit, Beginn und Verlauf der Hautreaktion eruiert werden.

Es folgt die allergologische Testung, bei Kontaktallergien durch den Epikutantest, bei Arzneimittelallergien durch Epikutan-, Prick- oder ggf. Provokationstestung und bei der Urtikaria durch Bestimmung von IgE gegen spezifische Allergene (z.B. Betalaktamantibiotika, Bienen-und Wespengift oder Latex), Pricktestung oder Provokationstestung. Die Testungen müssen durch allergologisch erfahrene Ärzte durchgeführt werden [7].
Das Urtikariascreening (nur bei chronischer Urtikaria) dient dem Ausschluss anderer Ursachen (z.B. Infekt, autoreaktiv, physikalisch u.a.).

Allergien
erfordern detaillierte Anamnese und Testung durch einen allergologisch erfahrenen Arzt.

Therapie

Die einzige kausale Therapie ist die Meidung des Allergens. Die medikamentöse Therapie ist nur symptomatisch zur Überbrückung, bis das auslösende Allergen identifiziert ist und gemieden werden kann. Kann eine Exposition nicht komplett vermieden werden, sind Hautschutzmaßnahmen zur Verhinderung des Hautkontakts erforderlich.

Allergisches Kontaktekzem

Eine Lokaltherapie ist in der Regel ausreichend. Bei der Auswahl des Präparats müssen Allergene (Wirkstoffe, Grundlagen, Hilfsstoffe), die möglicherweise als Auslöser der Hauterkrankung infrage kommen, gemieden werden. Am günstigsten ist es daher, ein Externum zu verwenden, das möglichst wenige Inhaltsstoffe enthält. Ggf. müssen in einem bereits vorhandenen Allergiepass ausgewiesene Allergene gemieden werden.
Die Auswahl der Grundlage erfolgt nach den Regeln der Externatherapie bei entzündlichen Dermatosen entsprechend dem Schweregrad und der Akuität:

- Hochentzündliche, bullöse und nässende Hautveränderungen erfordern eine Lotion oder Schüttelmixtur,
- etwas weniger entzündliche können mit einer Creme behandelt werden.
- Fette Grundlagen sind beim akuten Ekzem zu meiden, sie können aber beim
- chronisch hyperkeratotischen Ekzem angewendet werden.

Einzige kausale Therapie
ist das Meiden des Allergens.

Tab. 2.8.1.1 Auswahl topischer Steroide

Wirkstoff (Wirkstoffklasse nach Niedner)
› Hydrocortisonaceponat **(I)**
› Hydrocortison-17-butyrat **(II)**
› Hydrocortison-17-butyrat-21-propionat **(II)**
› Prednicarbat **(II)**
› Desoximetason **(III)**

Akute nässende Ekzeme: Schüttelmixtur oder Lotion, als Wirkstoffe Glukokortikoide mittlerer Stärke

Als Wirkstoffe sind die modernen Glukokortikosteroide mittlerer Stärke (Klasse II nach Niedner) geeignet, beim hochakuten allergischen Kontaktekzem sind kurzzeitig, das heißt maximal eine Woche lang, stärkere Glukokortikosteroide wie Fluocortolon, Betamethason(-valerat) oder Clobetasol(-propionat) indiziert [1, 3, 5]. Eine Auswahl topischer Steroide ist in Tab. 2.8.1.1 zu finden.

Akute sehr schwere allergische Kontaktekzeme können für kurze Zeit intern mit Steroiden behandelt werden (z. B. Prednisolon 60–80 mg/Tag, Dosisreduktion alle zwei Tage um 20 mg).

Urtikaria

Der Bedarf einer symptomatischen Therapie besteht bei der akuten Urtikaria in der Phase des starken Eruptionsdrucks und bei der chronischen Urtikaria während der Suche nach der Ursache, ggf. auch in Fällen, in denen keine Ursache gefunden werden kann. Eine Lokaltherapie ist nutzlos. Es ist eine interne Therapie erforderlich, in erster Linie mit Antihistaminika.

Bei den meisten der in Tab. 2.8.1.2 genannten Antihistaminika können gelegentlich Kopfschmerzen, Schläfrigkeit oder Müdigkeit, Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit oder Diarrhö, Tachykardie oder Palpitationen sowie Myalgien auftreten. Allergische Reaktionen auf Antihistaminika sind beschrieben, kommen aber sehr selten vor. Bei Mizolastin und Desloratadin sind gelegentlich, bei Loratadin sehr selten Erhöhungen der Leberenzyme beobachtet worden.

Die empfohlene Tagesdosis einiger Antihistaminika kann bei ausbleibender Wirksamkeit für Erwachsene bis auf das Vierfache erhöht werden [11]. Eine ausdrückliche Empfehlung hierfür kann nicht ausgesprochen werden; es gibt jedoch Untersuchungen, in denen bei einer Dosiserhöhung z. B. von Cetirizin, Desloratadin oder Fexofenadin keine Steigerung der Nebenwirkungen im Vergleich zur Einfachdosis beobachtet wurde (siehe jeweilige Fachinformation).

Bei starker akuter Urtikaria oder akutem Schub einer chronischen Urtikaria können die Antihistaminika mit 0,5–1 mg/kg KG Prednisolon für maximal drei Wochen in ausschleichender Dosierung (50 % Reduktion alle drei Tage) kombiniert werden.

› **Cave:** **Die Steroidmedikation ist bei chronischer Urtikaria wegen der ernsten Nebenwirkungen nicht als Langzeittherapie geeignet [4]!**

Tab. 2.8.1.2 Nicht sedierende Antihistaminika zur Therapie der Urtikaria

Wirkstoff (Verschreibungsstatus)	Tagesdosis		Kontraindikationen/Besondere Hinweise
	Erwachsene	Kinder	
› Azelastin (Rp)	2 x 2 mg	Ab 6 J.: 2 x 2 mg	Überempfindlichkeit; bei Patienten > 65 J. zunächst 1 x 2 mg, bei ausbleibender Wirkung und guter Verträglichkeit nach 10 Tagen 2 x 2 mg
› Cetirizin (Ap)	10 mg	Ab 2 J. u. > 30 kg KG: 5 mg	Überempfindlichkeit, schwere Nierenfunktionsstörung
› Desloratadin (Rp)	5 mg	1–5 J.: 1,25 mg; 6–11 J.: 2,5 mg; ab 12 J.: 5 mg	Überempfindlichkeit; bei Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden
› Ebastin (Rp)	10 mg	Bei Urtikaria bei Personen < 18 J. keine Erfahrungen	Überempfindlichkeit, schwere Leberinsuffizienz
› Fexofenadin (Rp)	180 mg	6–11 J.: 2 x 30 mg; ab 12 J.: 180 mg	Überempfindlichkeit
› Levocetirizin (Rp)	5 mg	2–6 J.: 2 x 1,25 mg; > 6 J.: 5 mg	Überempfindlichkeit, schwere Niereninsuffizienz
› Loratadin (Ap)	10 mg	Ab 2 J. u. > 30 kg KG: 10 mg	Überempfindlichkeit
› Mizolastin (Rp)	10 mg	Ab 12 J.: 10 mg	Überempfindlichkeit, schwere Leberfunktionsstörungen, klinisch manifeste Herzerkrankungen, symptomatische Herzrhythmusstörungen, QT-Verlängerung, Bradykardie, Störung des Elektrolythaushalts

Arzneimittelallergien

Soforttypreaktionen sind wie die akute Urtikaria zu behandeln. Fragmente oder das Vollbild des anaphylaktischen Schocks erfordern Notfallmaßnahmen.
Bei Spättypreaktionen kann eine externe antipruritische Therapie mit 3 oder 5 % Polidocanol in Lotio alba, harnstoffhaltiger Lotion oder Creme symptomatisch angewendet werden. Bei starkem Juckreiz können glukokortikoidhaltige Externa der Klassen I oder II (z. B. Triamcinolonacetonid 0,05 % in Lotio alba oder 0,1 %ig als Fertigpräparat) verordnet werden [5], ggf. auch orale Antihistaminika (siehe oben) oder Glukokortikoide (Prednisolon 20–40 mg/Tag bei AGEP [2], bis zu 100 mg/Tag [6] bei bullösen Formen oder Erythrodermie).

Mykosen

Die Therapie der Haut-und Schleimhautmykosen richtet sich nach dem Erreger, der Lokalisation und der Ausdehnung. Daraus resultiert die Notwendigkeit des Erregernachweises vor Therapiebeginn.

Tinea pedum, Tinea manuum und Tinea corporis

Hier sollte zunächst eine Lokaltherapie (Tab. 2.8.1.3) versucht werden. Ausnahme: Ein sehr ausgedehnter Befall bei Tinea corporis oder eine stark hyperkeratotische Tinea manuum oder pedum erfordert eine systemische Therapie.
Bei der topischen Therapie ist die Grundlage nach Lokalisation und Morphe zu wählen:

- **Für die großen und kleinen intertriginösen Räume sind Lotion, Gel, Paste und Schüttelmixtur geeignet; wenn keine Epitheldefekte vorhanden sind, kann eine Tinktur verwendet werden.**
  Cave: brennende Schmerzen bei Erosionen und Rhagaden wegen alkoholischer Lösung möglich.
  Bei sehr trockener Haut kann ggf. eine Creme verwendet werden. Fette Grundlagen sind wegen des Okklusionseffekts ungeeignet.
- **Handflächen und Fußsohlen, die meist Hyperkeratosen aufweisen, können mit Salbe oder Creme behandelt werden, Stamm und Extremitäten bei trockener Haut und starker Schuppung mit Salbe oder Creme, bei stark entzündlicher Komponente und weniger Hauttrockenheit mit Creme oder Lotion.**

Mykosen:
Nachweis des Erregers vor Behandlungsbeginn!

Tab. 2.8.1.3 Lokale Antimykotika

Wirkstoff	Zubereitung	Wirkspektrum/Besonderheiten
Amorolfin	Creme, Nagellack	DHS, außer Scopulariopsis
Ciclopirox	Creme, Gel, Lösung, Puder, Shampoo, Nagellack	DHS, auch imidazolresistente Pilze; sporozid
Naftifin	Creme, Gel, Lösung	D, Candida albicans
Natamycin	Lutschtablette, Augensalbe	HSD
Nystatin	Salbe, Creme, Paste, Suspension, Mundgel, Dragees, Vaginaltabletten, Ovula	Hefen
Terbinafin	Creme, Gel, Spray	D, C. albicans, C. parapsilosis, C. africana, Malassezia
Tolnaftat	Creme, Lösung	Nur D
Imidazole		
– Bifonazol	Creme, Gel, Lösung, Nagelset	DHS + Malassezia; 1 x täglich anwendbar
– Clotrimazol	Creme, Lösung, Paste, Puder, Ovula, Vaginaltabletten, Salbe?	DHS
– Croconazol	Creme, Gel	DHS + Malassezia
– Econazol	Creme, Lotion, P.v.-Lösung (bei Pityriasis versicolor), Ovula	DH + Malassezia
– Fenticonazol	Creme, Lösung, Ovula	DHS; Erregerlücke: Microsporum
– Ketoconazol	Creme, Lösung	H, einige D, Malassezia
– Miconazol	Creme, Gel, Lösung, Paste, Mundgel, Ovula	DH; Erregerlücke: Non-Candida-albicans-Spezies
– Oxiconazol	Creme, Lösung, Puder, Vaginaltabletten	DHS
– Sertaconazol	Creme	DHS

D = Dermatophyten; H = Hefen; S = Schimmel

Onychomykose

Eine Lokaltherapie (Tab. 2.8.1.4) ist bei superfizieller weißer Onychomykose, bei distaler subungualer Onychomykose ohne Matrixbefall und bei distalem (weniger als 50%) Befall der Nagelplatte erfolgversprechend [12].

Bei über 50%igem Befall der Nagelplatte und oder Befall der Matrix, dystrophischer Onychomykose, Candidaonychomykose und -paronychie ist eine systemische Therapie (Tab. 2.8.1.5) erforderlich, sofern keine Kontraindiktation besteht. Eine systemische Therapie sollte nur bei positivem Erregernachweis erfolgen [8].

Nagelmykose:
Bei Befall der Matrix ist eine systemische Behandlung nötig.

Tinea capitis, Tinea barbae

Die Erreger sind Dermatophyten, am häufigsten Microsporum canis, das überwiegend die Haarschäfte befällt (endotrich), am zweithäufigsten Trichophyton mentagrophytes und verrucosum, die häufig die Epithelzellen der Follikel befallen (ektotrich) und dann eine starke Entzündungsreaktion hervorrufen.

Da beide Strukturen für eine Lokaltherapie schwer erreichbar sind, ist eine systemische (Tab. 2.8.1.6) und gleichzeitig eine lokale Therapie erforderlich, letztere zur Verringerung der Infektionsgefahr für Kontaktpersonen und zur Verkürzung der systemischen Therapiedauer. Geeignet hierfür sind Lösungen, Gele und Shampoos, die Antimykotika enthalten, z.B. Ciclopiroxolamin, Terbinafin oder Tolnaftat [9, 10].

Vor und während der Therapie mit oralen Antimykotika sind Kontrollen des Blutbilds sowie der Leber- und Nierenwerte in Abständen von vier Wochen indiziert. Vorsicht ist generell geboten bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion.

Griseofulvin ist fungistatisch und nur gegen Dermatophyten wirksam. Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit, schwere Leberinsuffizienz, Porphyrinstoffwechselstörungen; Vorsicht ist geboten bei Kollagenosen und Penicillinallergie.

› **Cave:** Bei Allergie gegen Penicillin sind Kreuzreaktionen mit Griseofulvin möglich.

Als Nebenwirkung kann es häufig zu Beschwerden im Magen-Darm-Trakt, zu zentralnervösen Störungen, zu Kopfschmerzen oder Schwindel kommen. Gelegentlich treten Störungen der Blutbildung (reversibel) auf; Urtikaria, Exantheme oder Photosensibilisierung sind möglich. Aufgrund des Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrums sollte Griseofulvin eher nicht angewendet werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Fluconazol sind Magen-Darm-Beschwerden, in Einzelfällen sind allergische Reaktionen und schwere Arzneimittelreaktionen bis hin zur toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) beschrieben. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis angepasst werden.

Kontrolle
von Blutbild, Leber- und Nierenwerten vor und unter
Therapie mit oralen Antimykotika

Tab. 2.8.1.4 Lokaltherapie der Onychomykosen

Wirkstoff	Anwendung	Therapiedauer
› Bifonazol 1% Harnstoff 40% (Salbe)	1 x täglich okklusiv; mechanische Entfernung der aufgeweichten Nagelanteile	Bis zur Ablösung aller befallenen Nagelanteile
› Harnstoff 20% (Creme)	1 x täglich okklusiv; mechanische Entfernung der aufgeweichten Nagelanteile; zusätzlich antimykotische Therapie nötig	Bis zur Ablösung aller befallenen Nagelanteile
› Amorolfin 5% (Nagellack)	2 x pro Woche	Bis zum Abheilen aller befallenen Nagelanteile
› Ciclopirox 8% (Nagellack)	1–3 x pro Woche	Bis zum Abheilen aller befallenen Nagelanteile

Tab. 2.8.1.5 Systemische Therapie der Onychomykosen

Wirkstoff	Anwendung	Therapiedauer
› Fluconazol	150 oder 300 mg 1 x wöchentlich	6–12 Monate, bis zur Heilung
› Itraconazol	2 x 200 mg/Tag für 7 Tage, dann 3 Wochen Pause	3 Zyklen; aus toxikologischen Gründen nicht länger als 3 Monate
	Bei Candidaonychomykose und -paronychie 100 mg/Tag	Bis zur Heilung
› Terbinafin	250 mg/Tag	3–6 Monate und länger

Tab. 2.8.1.6 Systemische Therapie der Tinea capitis/barbae

Wirkstoff	Dosierung Erwachsene	Kinder	Therapiedauer
› Griseofulvin	—	10–20 mg/kg KG in 1–2 Tagesdosen, nicht bei Neugeborenen	6–8 Wochen, ggf. bis zum mikroskopisch und kulturell negativen Pilzbefund
› Fluconazol	50 mg/Tag	6 mg/kg KG; nur für Kinder > 1 Jahr zugelassen	4–7 Wochen, bei Microsporum bis 8 Wochen oder länger
› Itraconazol	100–200 mg/Tag	5 mg/kg KG › **Cave:** nicht zugelassen, nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs („Off Label")	4 Wochen bei Trichophyton, 6 Wochen bei Microsporum; wenn Pilzkultur noch positiv, weitere 2 Wochen
› Terbinafin	250 mg/Tag	< 20 kg KG: 62,5 mg 21–40 kg KG: 125 mg > 40 kg KG: 250 mg › **Cave:** nicht zugelassen, nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs („Off Label")	4–6 Wochen

Tinea capitis:
Für Kinder sind Griseofulvin und Fluconazol zugelassen.

Itraconazol darf nicht bei Patienten mit dekompensierter oder anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz angewendet werden. Bei niedriger Azidität des Magens oder gleichzeitiger Einnahme von Antazida bzw. Säureblockern (z. B. Protonenpumpenhemmern) ist die Resorption des Wirkstoffs beeinträchtigt.

Itraconazol und Fluconazol interagieren mit Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern und über das Enzym CYP3A4 metabolisiert werden.

Häufige Nebenwirkungen von Terbinafin sind Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden, gelegentlich treten reversible Geschmacksstörungen auf. Als allergische Reaktionen sind Exantheme (häufig) und anaphylaktische Reaktionen (sehr selten) beschrieben.

Zur Behandlung von Kindern sind Griseofulvin und Fluconazol zugelassen, für die Behandlung von Kindern mit Itraconazol und Terbinafin liegen nicht genügend Erfahrungen vor. Diese beiden Substanzen dürfen jedoch laut Arzneimittelgesetz bei fehlenden therapeutischen Alternativen im Rahmen eines individuellen Heilversuchs „Off Label" eingesetzt werden.

Pityriasis versicolor

Der Erreger, Malassezia-Spezies, ist zwischen den oberen Epithelzellen zu finden und lässt sich durch Abnahme dieser Schicht mittels Klarsichtklebestreifen mikroskopisch leicht nachweisen.

Die Therapie beinhaltet die Reduktion des Erregerreservoirs durch Kopfwäsche mit ciclopiroxolamin-, ketoconazol- oder econazolhaltigem Shampoo. In den allermeisten Fällen ist eine Lokaltherapie mit einem der o. g. Breitspektrumantimykotika in Form einer Lotion oder Tinktur ausreichend. Die Grundlage darf nicht viel Fett enthalten, weil dies das Wachstum von Malassezia fördert.

Pityriasis versicolor:
Kopfwäsche mit Antimykotikum, Lokaltherapie mit Breitspektrumantimykotikum

Fazit

Bei allergisch bedingten Hauterkrankungen ist immer nach dem Auslöser zu suchen. Die Therapie besteht in Allergenkarenz sowie im Einsatz von topischen und ggf. systemischen Glukokortikoiden bzw. Antihistaminika zur Symptomlinderung.

Mykosen erfordern im Allgemeinen eine gezielt gegen den Erreger gerichtete lokale, ggf. auch systemische Therapie mit einem Antimykotikum.

Literatur

1 Brasch J et al. Leitlinie Kontaktekzem. JDDG 5 (2007), 943–952
2 Gensch K, Hodzic-Avdagic N, Megahed M,Ruzicka T Kuhn A. Akute exanthematische Pustulose bei nachgewiesener Typ-IV-Allergie. Hautarzt 58 (2007), 250–255
3 Luger T, et al. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden. JDDG 2 (2004), 629–634
4 Maurer M und Grabbe J. Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie. Dtsch Arztebl 107 (2008), 458–466
5 Niedner R. Grundlagen einer rationalen Therapie mit externen Glucocorticosteroiden. Hautarzt 42 (1991), 337–346
6 Orfanos CE und Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten. 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio, Hong Kong, Barcelona, 2006
7 Przybilla B et al. Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. JDDG 6 (2008), 240–243
8 Seebacher C et al. Leitlinie Onychomykose. JDDG 5 (2007), 61–66
9 Seebacher C et al. Leitlinie Tinea capitis. JDDG 4 (2006), 1085–1092
10 Tietz HJ, Sterry W. Antimykotika von A–Z, Klinik und Pharmakologie auf einen Blick. 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York, 2006
11 Zuberbier T, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GAALEN guideline: definition, classification and diagnosis of urtikaria. Allergy 61 (2006), 316–320
12 Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. JEADV 19 (2005), 21–29

Hauke Schumann

Chronische Wunden

Chronische Wunden sind ein Symptom, das durch spezifische Ursachen oder durch ein Zusammentreffen von Problemen verursacht sein kann. Zur Auswahl einer effektiven und wirtschaftlichen Therapie muss daher zuerst der kausale Hintergrund aufgedeckt werden. Die Auswahl der Wundauflagen und antimikrobiellen Therapien richtet sich nach Wundheilungsphase, Lokalisation, Exsudation und Keimbelastung der Wunde.

Eine chronische Wunde ist ein Symptom, dessen Ursache erkannt und behandelt werden muss.

Ursachen chronischer Wunden

Es gibt viele Grunderkrankungen, die chronische Wunden verursachen oder die Heilung einer Wunde nach einem Trauma erschweren (Tab. 2.8.2.1). Die venösen, arteriellen und druckbedingten Ulzera machen weit über 80 % der chronischen Wunden in industriellen Ländern aus [1, 2].

Tab. 2.8.2.1 Ursachen chronischer Wunden

Auslöser	Beispiele
› Venöse Hypertension	Krampfadern, postthrombotisches Syndrom, Thrombophlebitis
› Arterielle Erkrankungen	Arterielle Verschlusserkrankung (pAVK), arterielle Hypertonie (Martorell-Ulkus), Embolisationen, Kalziphylaxie, Arteriosklerose
› Druckschädigungen	Malum perforans, Dekubitalulzera
› Neuropathien	Diabetische Neuropathie (diabetisches Fußsyndrom), toxische oder traumatische Neuropathien, Lepra
› Maligne Neoplasien	Exulzerierende Plattenepithelkarzinome, Basaliome, Melanome
› Autoimmunerkrankungen	Vaskulitiden, Lupus erythematodes, bullöse Dermatosen
› Ödeme	Lymphogen, kardial, renal, neuropathisch, phlebologisch
› Infektionen	Ekthymata, Mykosen, methicillinresistente Staphylococcus-aureus-Stämme, Lues, Mykobakteriosen, Lepra, Leishmaniosen
› Medikamente	Hydroxyurea
› Traumen/physikalische Ursachen	Hitze, Kälte, Strahlentherapie, Selbstverletzungen (Borderline- Syndrom)
› Spezifische Dermatosen	Pyoderma gangraenosum, Necrobiosis lipoidica, Lichen ruber ulcerosus

Beim Ulcus cruris venosum kommt es zur venösen Hypertension durch Insuffizienzen im Leitvenensystem (z. B. nach tiefer Venenthrombose) oder im suprafaszialen Venensystem (z. B. bei Varikose). Als Folge entwickeln sich z. B. Knöchelödeme, Stauungsekzeme, eine Dermatoliposklerose und schließlich Ulzera [3]. Bei der arteriellen Verschlusserkrankung verursacht die Ischämie einen meist akralen Gewebsuntergang, die als trockene Gangrän oder als feuchte Gangrän imponieren kann. Bei Letzterer besteht ein hohes Risiko für systemische und bedrohliche Infektionen.

Druckschädigungen können vor allem bei multimorbiden Patienten Dekubitalulzera verursachen oder z. B. im Rahmen des diabetischen Fußsyndroms zu plantaren Hyperkeratosen und Ulzerationen im Sinne des Malum perforans führen. Auch die weniger häufigen Wundursachen müssen bedacht werden, weil z. B. ein verzögert diagnostizierter exulzerierter Hauttumor oder eine Vaskulitis in eine vitale Bedrohung münden können [1, 2].

Diagnostik

Um Ursachenzusammenhänge, wie sie in Tab. 2.8.2.1 aufgeführt sind, abzuklären, sollte im ersten Schritt eine zielgerichtete Anamnese, ein klinischer Befund und ein apparativer Gefäßstatus erhoben werden. Die Anamnese muss bei Ulzera am Bein in jedem Fall phlebologische und arterielle pathologische Befunde erfassen wie z. B. Ödemneigung, belastungsabhängigen Schmerz (Claudicatio intermittens), vaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Hyperlipidämien, Rauchen, Diabetes usw. Hinweise auf eine Neuropathie, z. B. Sensibilitätsstörungen, Taubheitsgefühle, Parästhesien oder Schmerzen, sollten erfragt werden. Bei Dekubitalulzera sollten Komorbiditäten und z. B. Inkontinenz und Ernährungsstatus berücksichtigt werden.

Kausale Therapieprinzipien

Die effektivste und damit immer primär anzustrebende Therapie ist die kausale Behandlung der Wundursachen. In Tab. 2.8.2.2 sind die zentralen Prinzipien für die häufigsten Wundursachen aufgeführt.

Tab. 2.8.2.2 Kausale Therapieprinzipien

Venöse Ulzera	› Kompressionstherapie (z. B. Kompressionsstrümpfe, Kurzzugwickelverbände) › Operative Therapie (Ausschaltung insuffizienter epifaszialer Venen, Shave-Therapie und Ulkusexzision, Fascia-cruris-Behandlung) › Sklerosierung der „Nährvene" › Mobilisation und Physiotherapie › Pharmakotherapeutika ergänzend als adjuvante Maßnahme [3]
pAVK	› Revaskularisation (z. B. Ballondilatation, Bypass, Stents usw.) › Risikofaktoren behandeln (z. B. Nikotinkarenz, Korrigieren von Stoffwechselstörungen) › Adjuvante Therapien: gegebenenfalls kurze systemische Antibiotikagabe, Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulanzien, Schmerzmitteln; derzeit keine ausreichende Evidenz für Prostaglandine; Pentoxifyllin zum längerfristigen Einsatz [4]
Malum perforans	› Diabeteseinstellung, Druckentlastung z. B. durch Einlagen und Entlastungsschuhe, podologische Behandlung, Patientenschulung [5]
Dekubitalulzera	› Druckentlastung z. B. durch Lagerung, Entlastungsmatratzen bzw. Therapiebetten sowie ein Monitoring und Hautschutz

Tab. 2.8.2.3 Kriterien für die Auswahl der Wundauflage

Verbandtyp	Einsatzgebiete
Wundauflagen mit wenig Exsudataufnahme/Exsudattransport	
› Dünne Schaumstoffverbände	Z. B. flache saubere Wunden, späte Granulationsphase, Epithelisationsphase, flexibel – deshalb auch über Gelenken und in Körperfalten einsetzbar, mit oder ohne Kleberand verfügbar
› Hydrokolloidverbände*	Z. B. flache saubere Wunden, späte Granulationsphase, Epithelisationsphase, starr – deshalb schlecht über Gelenken und Körperfalten einsetzbar
› Folienverbände	Als alleiniger Wundverband meist nicht geeignet, Einsatz z. B. zur sekundären Abdeckung
› Hydrogele	Z. B. trockene Wunden, die angefeuchtet werden sollen, oder zur autolytischen Wundreinigung in Exsudations- und Proliferationsphase; Hydrogele gibt es auch mit Antiseptikazusätzen oder mit hyperosmolarer NaCl-Konzentration
Wundauflagen mit mittlerer Exsudataufnahme/Exsudattransport	
› Dicke Schaumstoffe	Z. B. in Exsudations-, Proliferations und Reparationsphase, mit und ohne Kleberand verfügbar, flexibel auch über Gelenken und in Problemzonen; Spezialformen für Fersen- und Sakralregion; silber- und schmerzmittelhaltige Schaumstoffe zur topischen Keim- oder Schmerzbehandlung verfügbar
› Alginatverbände	Z. B. in Exsudations- und Proliferationsphase, auch mehrlagig in tiefere Wunden oder Wundhöhlen einlegbar, Kalziumanteil hat eine hämostyptische Wirkung; auch bei keimbelasteten Wunden verwendbar; Produkte mit Silberanteil verfügbar
› Aktivkohleauflagen	Z. B. bei geruchsintensiven Wunden in Exsudations- und Proliferationsphase; auch mehrlagig in tiefere Wunden oder Wundhöhlen einlegbar; mit Silberanteil für keimbelastete Wunden › **Cave:** Verband kann mit Wundgrund verkleben.
Wundauflagen mit viel Exsudataufnahme/Exsudattransport	
› Reine Hydrofaserverbände	Hauptsächlich vertikaler Exsudattransport, schützt Umgebungshaut vor Mazeration, vor allem in Exsudations- und Proliferationsphase; auch mehrlagig in tiefere Wunden oder Wundhöhlen einlegbar; Produkte mit Silberanteil bei keimbelasteten Wunden verwendbar
› Gitter-/Gazeverbände	Mit Vaseline/Fettsalben und/oder Hydrokolloidpartikeln beschichtete Gitter, verhindern Verkleben und nehmen selber kein/wenig Exsudat auf; sekundärer Verband in der Regel notwendig; auch mit z. B. PVP-Jod oder Silber bedeckte Präparate verfügbar
› Suprasorber	Z. B. bei massiver Exsudation; können verkleben; meist in Kombination mit z. B. Gitterverbänden
› Vakuumverbände	Unbegrenzte Exsudataufnahme, weil Container gewechselt werden können; wird in Kombination mit Schaumstoffen oder Baumwollgitter zur Förderung der Granulation eingesetzt

* Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass beim Ulcus cruris venosum der Einsatz von Hydrokolloidverbänden in Bezug auf die Wundheilung keinen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu nicht verklebenden anderen Verbänden hat [11].

Verbandmittel

Der Wundverband muss sich nach Wundheilungsphase und Exsudatmenge richten.

Um einen Wundverschluss zu erreichen, müssen die Wundheilungsphasen (Exsudation, Proliferation, Reparation) durchlaufen werden. Die Wundauflagen sollen dafür ein optimales Milieu schaffen. Ideal ist ein feuchtes Wundmilieu, das die Wunde weder abtrocknet noch einen Exsudatstau zulässt [6–8].

Kriterien für die Auswahl der Wundauflage nach Exsudatmenge und Heilungsphase nennt Tab. 2.8.2.3. Neben den dort aufgeführten Verbandtypen gibt es komplexe Kombinationen, die versuchen, verschiedene Eigenschaften miteinander zu verknüpfen.

Die Grundfunktion der meisten Wundauflagen besteht in einem mehr oder weniger starken Saugeffekt am Wundgrund. Alle Wundauflagen sollten daher Kontakt zum Wundgrund herstellen. Je nach Exsudation muss mehr oder weniger Flüssigkeit abtransportiert werden. Unterbleibt dies, kommt es zum Aufquellen der Umgebungshaut (Mazeration) und zu einer Wundvergrößerung. Bei trockenen Wunden können Wundauflagen mit hohem Wasseranteil zum Anfeuchten der Wunden zum Einsatz kommen.

Die Wundauflagen sollten vor dem Eindringen von Keimen schützen bzw. die Keimlast reduzieren, die Zellproliferation nicht hemmen und nicht traumatisierend oder allergisierend wirken [3, 8]. Die früher meist eingesetzten Salbenverbände können in der Regel keine Feuchtigkeit aufnehmen, enthalten oft allergisierende Substanzen und sind daher von modernen Wundauflagen abgelöst worden [9, 10]. In Metaanlysen konnte bisher aber für keinen der in Tab. 2.8.2.3 aufgeführten Verbandtypen eine Überlegenheit belegt werden [11].

Der Wundverband soll folgende Anforderungen erfüllen (angelehnt an [3]):

- **gewährleistet ein feuchtes Wundmilieu (Exsudataufnahme ohne Austrocknung der Wunde);**
- **traumatisiert weder Haut noch Wunde und verursacht keine Schmerzen beim Verbandwechsel;**
- **ist aus hypoallergenem Material und frei von schädigenden oder proliferationshemmenden Substanzen;**
- **hat Kontakt zum Wundgrund, eine Anpassung an die Anatomie ist möglich;**
- **fördert Gasaustausch bzw. behindert ihn nicht;**
- **schützt vor Keimen sowie chemischen und physikalischen Belastungen;**
- **ist einfach zu handhaben.**

Antiseptika und Antibiotika

Farbstoffe und lokale Antibiotika **sind obsolet!**

Entsprechend den Leitlinien und einem aktuellen Konsensuspapier sind bei chronischen Wunden heute vor allem PVP-Jod, Polyhexanid und octenidinhydrochloridhaltige Präparate im Einsatz [3, 12]. Silberionen freisetzende Wundauflagen können ergänzend eingesetzt werden, als alleinige antiseptische Therapie reichen diese allerdings nicht [3]. Eine Beschleunigung der Wundheilung durch Silberionen ist bisher nicht belegt. Der Einsatz von Farbstoffen und lokalen Antibiotika kann aufgrund des eingeschränkten oder fehlenden Wirkspektrums, der Gefahr der Resistenzentwicklung und/oder des allergisierenden oder toxischen Potenzials als obsolet eingestuft werden [9, 10, 12]!

Besteht ein Wundinfekt, sind systemische Antibiotika indiziert. Die Therapie des Erysipels erfolgt initial in der Regel mit Penicillin V oder G [3].

› **Cave: Zeigt sich unter einer konsequenten kausalen Therapie nach vier Wochen keine Heilungstendenz, muss eine Wundbiopsie erfolgen, um einen malignen Prozess auszuschließen!**

Fazit

Chronische Wunden erfordern zuerst die Abklärung und ggf. Behandlung ursächlicher Faktoren. Die Verbandmittel müssen der Wundsituation angepasst gewählt werden. Farbstoffe und lokale Antibiotika sollten nicht eingesetzt werden.

Literatur

1 Mekkes JR, Loots MA, Van Der Wal AC et al. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. Br J Dermatol 148 (2003), 388–401
2 Dissemond J, Körber A, Grabbe S. Differential diagnoses in leg ulcers. J Dtsch Dermatol Ges 4 (2006), 627–634
3 Leitlinie Ulcus cruris venosum der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie Version 8 (2008). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 37/009, Entwicklungsstufe: 3: http://www.phlebology.de/images/stories/Leitlinien_DGP/LL_Ulcus_cruris_venosum_Version_8-2008.pdf
4 Hopf HW, Ueno C, Aslam R et al. Guidelines for the treatment of arterial insufficiency ulcers. Wound Repair Regen 14 (2006), 693–710
5 Steed DL, Attinger C, Colaizzi T et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. Wound Repair Regen 14 (2006), 680–692
6 Dill-Müller D, Tilgen W. Bewährte und aktuelle Verfahren der Wundheilung. Hautarzt 56 (2005), 411–422
7 Dissemond J. Moderne Wundauflagen für die Therapie chronischer Wunden. Hautarzt 57 (2006), 881–887
8 Romanelli M, Flanagan M. After TIME: Wound bed preparation for pressure ulcers. European Wound Management Association (EWMA) Journal 5 (2005), 22–30
9 Lehnen M, Kohaus S, Körber A et al. Kontaktsensibilisierungen von Patienten mit chronischen Wunden. Resultate einer Untersuchung im Zeitraum von 1999–2004. Hautarzt 57 (2006), 303–308
10 Machet L, Couhé C, Perrinaud A et al. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975–2003 data. Br J Dermatol 150 (2006), 929–935
11 Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. BMJ 335 (2007), 244
12 Kramer A. Exner M. et al. Konsensuspapier: Unterrichtsempfehlung zur Infektionsprävention und Krankenhaushygiene. Hygiene und Medizin 35 (2007), 188–193

Christina Niederstadt

Erkrankungen der Harnwege

In diesem Kapitel wird die Pharmakotherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfekten, bei Harninkontinenz und benigner Prostatahyperplasie beschrieben. Unkomplizierte Harnwegsinfekte gehören zu den häufigsten Beratungsanlässen in der Praxis.

Harnwegsinfekte

Gegenstand dieses Abschnitts sind ausschließlich **unkomplizierte Harnwegsinfekte**. Hinsichtlich der (haus-)ärztlichen Vorgehensweise werden Harnwegsinfekte (HWIs) bei Kindern (anatomische oder funktionelle Anomalien als mögliche Ursache) oder Männern (mögliche Prostatabeteiligung, Erreger nicht vorhersehbar) oder Schwangeren (Gefahr der Pyelonephritis mit schwerem Verlauf) wie ein komplizierter HWI eingestuft. Als kompliziert gelten fenrer HWIs bei immunsupprimierten Patienten, Steinträgern, Trägern von Urinkathetern, Patienten mit anatomischen Defekten oder neurologischen Schäden oder chronischen urologischen Erkrankungen sowie bei urologisch mindestens einmal operierten Patienten. Eine akute Pyelonephritis bei einer prämenopausalen, nicht schwangeren, ansonsten gesunden Frau mit den Symptomen Flankenschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Fieber – mit und ohne Zeichen einer Zystitis – ist eine unkomplizierte Pyelonephritis und kann ambulant allgemeinärztlich behandelt werden.

Diagnostik

Bestehen **Dysurie und Pollakisurie** bei einer **ansonsten gesunden Frau**, handelt es sich höchstwahrscheinlich um einen **unkomplizierten Harnwegsinfekt**. Auch die bei manchen Frauen rezidivierenden HWIs werden als unkompliziert angesehen, wenn die einzelnen Episoden unkompliziert sind.

Die häufigsten bei unkomplizierten HWIs gefundenen Erreger sind E. coli (70–95 %), Staphylococcus saprophyticus (5–10 %) sowie Klebsiellen, Proteusspezies und Enterobakter. Keimquelle ist meistens der eigene Körper, häufigster Infektionsweg die Aszension über die Urethra.

Bei einem unkomplizierten HWI können in klinisch eindeutigen Fällen labortechnische oder apparative Untersuchungen unterbleiben. Besteht jedoch zusätzlich zu den Symptomen eines HWI vaginaler Ausfluss, kann das auf wichtige Differenzialdiagnosen hinweisen und ist Anlass für eine gynäkologische Untersuchung.

Tritt innerhalb von 14 Tagen nach einem HWI ein erneuter HWI auf, handelt es sich um einen Rückfall und somit um ein Therapieversagen. Ab dem zweiten Rückfall sind eine Urinkultur und eine resistenzgerechte Therapie erforderlich. Eine weiterführende Diagnostik ist auch bei einer anfänglich als unkompliziert eingestuften Pyelonephritis notwendig, wenn das Fieber nicht innerhalb von 72 Stunden zurückgeht. Bei kompliziertem HWI muss vor Therapiebeginn immer eine Kultur angelegt werden.

Ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie sollte **nur in Ausnahmefällen**, bei schwangeren Frauen, Zustand nach Transplantation, vor urologischen Eingriffen oder vor Nierenpunktionen durchgeführt werden. Und nur in diesen Fällen sollte eine antibiotische Behandlung eines asymptomatischen HWI erfolgen. Selbst jahrelange Verläufe einer asymptomatischen Bakteriurie (z. B. bei Frauen mit Diabetes) blieben in Studien ohne schwerwiegende negative gesundheitliche Auswirkungen.

› **Cave:** Bei negativem Teststreifenbefund ist ein HWI nicht ausgeschlossen!

Bei strukturellen oder funktionellen Veränderungen/ Anomalien im urogenitalen System liegt ein komplizierter Harnwegsinfekt vor.

Therapie

Nicht jeder unkomplizierte HWI muss antibiotisch behandelt werden. Die Therapiebedürftigkeit hängt sowohl von patientenseitigen Faktoren als auch von der Virulenz der Erreger ab. Da bei einem unkomplizierten HWI keine Folgeschäden zu befürchten sind, ist die rein symptomatische Behandlung unter Verzicht auf Antibiotika eine vertretbare Option (Vorteil: keine Resistenzentwicklung, keine Nebenwirkungen von Antibiotika). Im Vergleich zur Antibiotikatherapie halten die Beschwerden hier im Schnitt drei Tage länger an.

Bei unkompliziertem Harnwegsinfekt kann auf Antibiotika verzichtet werden.

Antibiotika

Wichtiger als Resistenzberichte des Labors sind für die Einschätzung der zu erwartenden Wirksamkeit eines Antibiotikums patientenindividuelle Faktoren wie die Einnahme eines bestimmten Antibiotikums

Harnwegsinfekte bei Pflegeheimbewohnern

In der allgemeinärztlichen Praxis häufig und hinsichtlich der Therapieentscheidung oft problematisch sind Harnwegsinfekte bei älteren Pflegeheimpatienten, insbesondere bei Katheterversorgung. Für Behandlungsentscheidungen bei geriatrischen Patienten sollten folgende Hilfskriterien herangezogen werden:

- neu aufgetretener oder verstärkter Harndrang,
- neu aufgetretene oder verstärkte Pollakisurie,
- neu aufgetretene Inkontinenz,
- suprapubische Schmerzen,
- Makrohämaturie,
- schmerzhafte Nierenlager,
- Schüttelfrost,
- relativ rasche Verschlechterung des kognitiven Zustands.

Behandlungsdauer:
Wird zur Therapie eines unkomplizierten Harnwegsinfekts bei Pflegeheimbewohnern Trimethoprim eingesetzt, sollte die Behandlung generell über sieben Tage erfolgen.

› **Wichtig:** Die Bakteriurie des Urinkatheterträgers ist **kein** HWI!

Harnwegsinfekte bei Schwangeren

Harnwegsinfekte in der Schwangerschaft gelten als kompliziert und sollten nur gemäß dem Ergebnis von Kultur und Resistenztestung behandelt werden.

In der Schwangerschaft erlaubte Antibiotika:

- Fosfomycin-Trometamol
- Amoxicillin (mit/ohne Clavulansäure)
- Cephalosporine

In der Schwangerschaft kontraindizierte Antibiotika:

- Gyrasehemmer (Chinolone/Fluorochinolone)
- Trimethoprim (im ersten Trimenon)
- Nitrofurantoin (im dritten Trimenon, Gefahr der hämolytischen Anämie des Neugeborenen)

Trimethoprim wird von vielen Fachgesellschaften als Erstlinientherapeutikum bei unkompliziertem Harnwegsinfekt empfohlen.

innerhalb des letzten Vierteljahres. In solchen Fällen empfiehlt sich die Verwendung einer Substanz aus einer anderen Gruppe.

Substanzen der ersten Wahl bei unkompliziertem HWI

Obwohl in deutschen Hausarztpraxen vereinzelt Resistenzen oberhalb des von der Europäischen Urologenvereinigung (EAU) angegebenen Schwellenwerts (10–20 % Resistenz von E. coli) gefunden wurden, empfehlen praktisch alle aktuellen evidenzbasierten Leitlinien **Trimethoprim** als Antibiotikum der ersten Linie bei unkomplizierten HWIs, so auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). Die Therapiedauer beträgt im Allgemeinen drei Tage (Ausnahme: Pflegeheimbewohner, siehe Kasten).

Bei Versagen von Trimethoprim – oder wenn es z. B. nach Einnahme vor weniger als drei Monaten nicht erneut gegeben werden soll – kommt alternativ **Nitrofurantoin** infrage. Zu Nitrofurantoin existieren Negativbewertungen in der deutschen Literatur, die international nicht geteilt werden. Die Leitlinie der DEGAM zu Harnwegsinfekten empfiehlt Nitrofurantoin, ebenso wie zahlreiche internationale Leitlinien, als Erstlinientherapie beim unkomplizierten HWI. Schwere Nebenwirkungen sind bei der empfohlenen drei- bis fünftägigen Anwendung kaum zu befürchten.

› **Beachte:** **Für eine Erstlinientherapie ist Nitrofurantoin in Deutschland nicht zugelassen. Die erhältlichen Präparate haben eine Zulassung nach Versagen einer als effektiv anerkannten antibiotischen Ersttherapie bzw. wenn effektivere und risikoärmere Antibiotika nicht einsetzbar sind oder zur Rezidivprophylaxe. Nitrofurantoin sollte bei Älteren grundsätzlich nur mit Vorsicht eingesetzt werden, insbesondere nicht bei Niereninsuffizienz.**

Für Nitrofurantoin spricht die gute Wirksamkeit gegen fast alle Erreger von HWIs (mit Ausnahme von Proteus mirabilis und Proteus aeruginosa) sowie die Tatsache, dass eine Resistenzentwicklung unter Therapie bislang sehr selten beobachtet wurde.

› **Cave:** **Nitrofurantoin ist wegen zu niedriger Gewebespiegel nicht zur Therapie einer Pyelonephritis geeignet!**

Substanzen der zweiten Wahl bei unkompliziertem HWI

Fosfomycin-Trometamol ist als Einzeldosistherapie (3000 mg) wirksam und zeichnet sich bei oraler Gabe durch eine sehr geringe Resistenzentwicklung aus. Es ist aber weniger gut durch Studien dokumentiert als die Erstlinientherapeutika und relativ teuer. Fosfomycin-Trometamol kann Asthmaanfälle auslösen.

Amoxicillin als Monosubstanz ist häufig wegen Resistenzen (Betalaktamasen) unwirksam.

Relativ gut wirksam ist **Amoxicillin-Clavulansäure**. Es sollte wegen seiner Lebertoxizität jedoch nicht bei Patienten über 60 Jahren oder bei vorbestehender Leberschädigung eingesetzt werden.

Bei ausbleibendem Therapieerfolg mit Trimethoprim oder Nitrofurantoin sowie zur Therapie bei komplizierten HWIs und Pyelonephritis (kalkulierte Therapie mit Resistenztestung!) sind sowohl **Cephalosporine** als auch **Gyrasehemmer (Chinolone und Fluorochinolone)** wirksam. Sie haben jedoch deutlich stärkere negative Effekte auf die physiologische vaginale Flora als Trimethoprim und Nitrofurantoin. Die meisten Cephalosporine haben die Zulassung zur Therapie komplizierter HWIs und der Pyelo-

nephritis. Von den Cephalosporinen der ersten Generation hat Cefadroxil den Vorteil, dass es nur zweimal täglich eingenommen werden muss, außerdem wurde die grundsätzliche Wirksamkeit der 3-Tage-Therapie mit Cefadroxil in Studien bestätigt.

› **Beachte:** Cephalosporine können zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation ist eine bessere Wirksamkeit zu erwarten als bei Cephalosporinen der ersten Generation. Bei Cefpodoxim ist zu beachten, dass einige Zubereitungen keine Zulassung für Pyelonephritis besitzen. Das ursprüngliche Cefpodoxim-Patentpräparat besitzt die Zulassung in der Indikation „unkomplizierte Pyelonephritis".

In der Regel sind alle Gyrasehemmer bei HWIs wirksam. Relevante Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Substanzen aus dieser Gruppe gibt es nicht.

› **Cave:** Bei allen Gyrasehemmern ist auf einen ausreichenden zeitlichen Abstand der Einnahme zu den Mahlzeiten zu achten.

Je mehr Gyrasehemmer verordnet werden, desto häufiger treten Extended-Spektrum-Betalaktamasen (ESBL) und Multiresistenzen auf. Diese Substanzen sollten daher trotz ihrer guten Wirksamkeit nicht bei unkomplizierten HWIs eingesetzt werden. Für eine zurückhaltende Verordnung sprechen auch die – zwar nur vereinzelten, aber signifikanten – Nebenwirkungen (phototoxische Hautreaktionen, zentralnervöse Störungen; Sehnenschäden vor allem bei über 60-Jährigen).

Begleitmaßnahmen

Spasmolytika können bei ausgeprägter Drangsymptomatik lindernd wirken, doch muss eine ausreichende und regelmäßige Miktion gewährleistet sein. Bei Schmerzen kann Wärmeapplikation lindernd wirken.

Nicht empfohlene Substanzen

Kaum Gründe ergeben sich aus der Datenlage für die Verwendung der **Kombination** von Trimethoprim und Sulfamethoxazol (TMP-SMX) bei HWIs, weil sich durch die Kombination das Risiko allergischer Reaktionen deutlich erhöht. Eine bessere klinische Wirksamkeit auf Infektionen oder eine gegenüber der Monotherapie verzögerte Resistenzentwicklung sind nicht belegt.

Häufig werden bei Frauen in und nach den Wechseljahren Östrogene zur Therapie und Prophylaxe rezidivierender HWIs empfohlen. Es gibt jedoch keine Evidenz, dass lokal oder systemisch angewendete Östrogene HWIs verkürzen oder die Entstehung verhindern. Östrogene haben daher keinen Stellenwert in der Prophylaxe häufiger HWIs.

Therapiedauer, Kontrollen

Grundsätzlich können unkomplizierte HWIs mit einer Kurzzeittherapie über drei Tage behandelt werden. Ältere Frauen, die in Heimen leben, sollten sieben Tage (siehe Kasten), außerhalb von Heimen lebende ältere Patientinnen drei bis sechs Tage behandelt werden. Bei Pyelonephritis beträgt die Regeltherapiedauer 14 Tage.

Gyrasehemmer
möglichst nicht
bei unkomplizierten Harnwegsinfekten verordnen

Rezidivprophylaxe

Nicht medikamentöse Maßnahmen

Bei gehäuften Infekten kommt eine Reihe von nicht medikamentösen prophylaktischen Maßnahmen infrage. In der Praxis bewährt haben sich:

- ausreichende Trinkmenge (mind. 2 Liter täglich, unter Beachtung von Kontraindikationen wie z. B. Herzinsuffizienz),
- normalisierte Miktionsintervalle (mindestens zwei Stunden, höchstens vier bis sechs Stunden) anstreben,
- erneuter Gang zur Toilette nach wenigen Minuten bei Gefühl der unvollständigen Entleerung,
- vorgebeugtes Sitzen auf der Toilette vermeiden, weil dies eine totale Entleerung der Blase verhindert,
- Miktion unmittelbar nach dem Geschlechtsverkehr,
- nach dem Stuhlgang von vorne nach hinten abwischen (von der Scheide Richtung After),
- Vermeidung bzw. Behandlung einer Obstipation,
- Maßnahmen zum Wiederaufbau der Darmflora und der Schleimhautflora der Scheide,
- Verzicht auf übertriebene Genitalgygiene mit Intimsprays u. ä. Maßnahmen, die die körpereigene Vaginalflora beeinträchtigen,
- Vermeidung von Scheidendiaphragmen oder Spermiziden.

Moosbeeren (Cranberries): Es gibt geringe bis mäßige Evidenz für die Wirksamkeit einer Prophylaxe (nicht zulasten der GKV verordnungsfähig); über die gesundheitlichen Auswirkungen einer Dauerprophylaxe über mehr als zwölf Monate sind keine validen Aussagen möglich.

Medikamentöse Maßnahmen

Bei rezidivierenden HWIs ist eine **Langzeitprophylaxe** mit niedrig dosiertem Trimethoprim oder Nitrofurantoin effektiv, jedoch auch potenziell nebenwirkungsbehaftet. Eine Langzeitprophylaxe sollte nicht länger als sechs Monate erfolgen.

Mit weniger Nebenwirkungen ist die **postkoitale Einnahme** einer Einzeldosis eines Erstlinientherapeutikums im Rahmen einer Selbstmedikation verbunden. Sie erwies sich in einer systematischen Übersicht als genauso effektiv wie die tägliche prophylaktische Einnahme.

Alternativ kann **bei Auftreten von Symptomen** eigenständig eine Therapie mit einem Erstlinienantibiotikum über maximal drei Tage durchgeführt werden.

Laut Arzneimittel-Richtlinien (AMR) nicht zulasten der GKV verordnungsfähig sind **Immunstimulanzien**.

Impfungen gegen HWIs, auch mittels Präparaten mit Bakterienextrakten aus uropathogenen E.-coli-Stämmen, sind nicht in die nationalen Impfempfehlungen aufgenommen worden und können derzeit als vorbeugende Serumgabe nur nach Maßgabe der jeweiligen Satzungsbestimmungen der Krankenkasse verordnet werden.

Kontrollen nach erfolgter Therapie eines unkomplizierten HWI sind nur erforderlich, wenn die Beschwerden nicht vollständig beseitigt sind.

Fazit

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen können in der Praxis ohne Resistenztestung antibiotisch behandelt werden. Dabei sollte jedoch mit Blick auf Resistenzentwicklung und potenzielle Nebenwirkungen nach Möglichkeit auf die Gabe nicht notwendiger Antibiotika verzichtet werden. Speziell bei häufig auftretenden Infekten ist eine eingehende Beratung oft effektiver als die Beschränkung auf das Rezeptieren von Antibiotika.

Literatur

1 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. Obstet Gynecol 111 (2008), 785–794
2 Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, Naber KG, Palou J, Tenke P. Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. Arnhem: European Association of Urology. 2008
3 Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM. Management of urinary tract infections in female general practice patients. Fam Pract 22 (2005), 71–77
4 Hummers-Pradier E, Kochen MM. DEGAM-Leitlinie Nr. 1 „Brennen beim Wasserlassen". Z Allgemeinmed 76 (2000), 35–48
5 Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 23 (2008), CD001321
6 Knottnerus BJ, Bindels PJ, Geerlings SE, van Charante EP, ter Riet G. Optimizing the diagnostic work-up of acute uncomplicated urinary tract infections. BMC Fam Pract 9 (2008), 64
7 Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA, Studiengruppe Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2004. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2006
8 Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, McGeer A, Muder RR, Mylotte J, Nicolle LE, Nurse B, Paton S, Simor AE, Smith P, Strausbaugh L. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. Infect Control Hosp Epidemiol 22 (2001), 120–124
9 Lode H, Stahlmann R, Skopnik H, Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre). Chemother J 15 (2006), 129–144
10 Macgowan AP; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. J Antimicrob Chemother 62 (2008), Suppl 2, :ii105-ii114
11 Meiland R, Geerlings SE, De Neeling AJ, Hoepelman AI. Diabetes mellitus in itself is not a risk factor for antibiotic resistance in Escherichia coli isolated from patients with bacteriuria. Diabet Med 21 (2004), 1032–1034
12 Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 16 (2008), CD005131
13 Schooff M, Hill K. Antibiotics for recurrent urinary tract infections. Am Fam Physician 71 (2005), 1301–1302

Für die hausärztliche Therapie genügt die Unterscheidung der Hauptformen der Harninkontinenz.

Wichtigstes diagnostisches und therapeutisches Instrument **bei Harninkontinenz** ist das Gespräch.

Harninkontinenz

Harninkontinenz ist ein Symptom mit vielfältiger Ätiologie und oftmals gravierenden psychosozialen Auswirkungen. Von den über 70-jährigen Personen sind nach der Literatur insgesamt etwa 30 % von Inkontinenz und 15–20 % von belastender, die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigender Inkontinenz betroffen.

Inkontinenzformen

Die Reifungsvorgänge, die eine Kontrolle der Blasenentleerung ermöglichen, sind erst mit dem fünften Lebensjahr abgeschlossen. Während man bei unwillkürlichem Urinverlust bei **Kindern** (ab fünf Jahren, ohne Blasendysfunktion) von **Enuresis** spricht, bezeichnet **Harninkontinenz** die Unfähigkeit **erwachsener Patienten**, die Harnausscheidung hinsichtlich Zeit und Ort zu kontrollieren.

Während sich urologische Diagnosen in der Regel auf pathophysiologisch definierte Inkontinenztypen beziehen, reicht für die Optimierung der hausärztlichen Therapie die Kenntnis der symptomatisch unterschiedlichen Hauptformen entsprechend der Definitionen der Internationalen Kontinenzgesellschaft (International Continence Society, ICS; Tab. 2.9.1).

Die **Belastungsinkontinenz** wurde früher als Stressinkontinenz bezeichnet. Wegen möglicher Fehlinterpretationen sollte dieser Begriff nicht mehr benutzt werden. Generell kann jede mechanische Belastung, die den Druck im Bauchraum erhöht, eine Belastungsinkontinenz auslösen (z. B. Heben, Tragen, Niesen, Husten oder körperliche Arbeit).

Die Belastungsinkontinenz ist die vorherrschende Inkontinenzform bei Frauen. Sie ist durch eine Störung des funktionellen Zusammenspiels beim Blasenverschluss, oft im Zusammenhang mit einem geschwächten Beckenboden (z. B. nach Geburten), bedingt.

Harndranginkontinenz (Dranginkontinenz) ist gekennzeichnet durch ein starkes Harndranggefühl in Zusammenhang mit einem unwillkürlichen Urinverlust. Die Harndranginkontinenz kann Teil des Syndroms der überaktiven Blase („Overactive Bladder", OAB) sein. Dieses Syndrom kann auch ohne Inkontinenz bestehen. Eine Dranginkontinenz hat meistens größeren Einfluss auf die Lebensqualität als eine Belastungsinkontinenz.

Die reine Dranginkontinenz ist bei Frauen unter 50 Jahren seltener als die Belastungsinkontinenz.

Mit zunehmendem Lebensalter wird sie aber die vorherrschende Inkontinenzform. Bei vorher bestehender Belastungsinkontinenz kommt es zu einer Mischinkontinenz. Bei Männern ist die Dranginkontinenz in jedem Lebensalter die vorherrschende Inkontinenzform.

Diagnostik

Eine aufwendige Diagnostik ist bei **unkomplizierter Harninkontinenz** vor einer hausärztlichen Therapie nicht erforderlich. Das wichtigste diagnostische Instrument ist die Anamnese.

In Fällen mit klinischen Hinweisen auf eine ursächliche Erkrankung liegt eine **komplizierte Harninkontinenz** vor. Nur hier oder bei Symptomen wie schmerzhaft vermehrtem Harndrang (Pollakisurie und Strangurie) und gestörter Entleerung (Dysurie) oder nach erfolgloser Therapie sollte eine weitere Abklärung eingeleitet werden.

Zur evidenzbasierten hausärztlichen Basisdiagnostik bei Harninkontinenz gehören:

- einfache Urinuntersuchung (Infektionen, Hämaturie),
- Restharnbestimmung bei Hinweisen auf erschwerte Entleerung,
- Natrium im Serum bei Heimpatienten und älteren Langzeitpflegepatienten (Hypo- oder Hypernatriämie bzw. andere Störungen von Wasser- und Elektrolythaushalt),
- Miktionstagebuch oder ein strukturierter Symptomfragebogen, wie er der DEGAM-Leitlinie Harninkontinenz beiliegt,
- bei Hinweisen auf verzögerte oder seltene Entleerung Blutzuckerbestimmung (diabetische Zystopathie).

Nicht sinnvolle Untersuchungen sind:

- Bestimmung des Serumkreatinins ohne Hinweis auf eine Nierenfunktionsstörung (kein Zusammenhang zwischen Inkontinenz oder Restharn mit gestörter Nierenfunktion),
- Suche nach Blasentumoren (keine Belege aus der Literatur für die Sinnhaftigkeit bei unkomplizierter Harninkontinenz).

Therapie

Basismaßnahmen

Wie schon für die Diagnostik ist auch für die Therapie bei unkomplizierter Harninkontinenz das Gespräch das wichtigste Instrument, denn alle Inkontinenzpatienten haben einen großes Bedürfnis nach eingehender Beratung.

Tab. 2.9.1 Hauptformen der Harninkontinenz, Merkmale

Belastungsinkontinenz
› Unwillkürlicher Urinverlust bei Anstrengung (Wandern, Laufen, Joggen, Tanzen, Fensterputzen, Wischen, Staubsaugen)
› Unwillkürlicher Urinverlust beim Bücken oder Heben
› Erstmals unfreiwilliger Urinverlust während einer Schwangerschaft
Harndranginkontinenz
› Frequenzerhöhung bei der Miktion (mehr als 8 x täglich)
› Nicht unterdrückbarer Harndrang
› Die Lebensqualität beeinträchtigende Harndrangsymptome
› Urinverlust ausgelöst durch Geräusch fließenden Wassers
Sonderform: vorübergehende Inkontinenz
› Störung der körperlichen Beweglichkeit
› Vorübergehende Störung der geistigen Kontrolle (z.B. Delir)
› Behandelbare Elekrolytstörung
› Weitere behandelbare bzw. vorübergehende Ursachen

Aufbauend auf der **Medikamentenanamnese** (bzw. einem Medikamentenreview anhand der Patientenkarteikarte) besteht die Möglichkeit, Medikamente als mögliche Inkontinenzauslöser (vgl. Tab. 2.9.2) zu identifizieren oder die Empfehlungen bezüglich der Einnahmezeiten zu ändern (z.B. Diuretika nachmittags statt vor dem Zubettgehen nehmen).

Bei Problemen mit der körperlichen Beweglichkeit können technische Hilfen wie Handgriffe, Sitzkissen als Aufsteherleichterung, Toilettensitzerhöhungen oder automatische Beleuchtungen mit Bewegungsmelder den Patienten entlasten. Bei medizinischer Notwendigkeit können solche Hilfsmittel zulasten der GKV verordnet werden.

Ein wichtiges Beratungsthema ist die **Ernährung**. Insbesondere bei älteren Patientinnen spielt die Obstipation eine große Rolle und trägt zum Problem der Inkontinenz bei. Eine **Trinkberatung** sollte Hinweise auf die richtige Trinkmenge, Getränkezusammenstellung (nicht zu viel harntreibende Flüssigkeit) und die sinnvolle Verteilung der Trinkmenge über den Tag geben.

Intensiv besprochen werden sollte die **Hygiene**, da falsche Intimhygiene zu Schleimhautschäden, Hautirritationen, chronischen Infektionen oder allergischen Reaktionen führen kann.

Bei Symptomen der Belastungsinkontinenz, die durch körperliche Anstrengung oder Husten ausgelöst werden, empfiehlt sich die Verordnung von **Beckenbodentraining**. Ein gezieltes Beckenbodentraining ist bei Belastungsinkontinenz die beste Behandlung. Ggf. kommen bei Belastungsinkontinenz zusätzlich die Verordnung unterstützender therapeutischer Hilfsmittel (z.B. Elektrostimulations-

Nur bei Verdacht auf komplizierte Harninkontinenz sind weiterführende diagnostische Maßnahmen zu erwägen.

Inkontinenzhilfen können bei medizinischer Indikation zulasten der GKV verordnet werden.

Tab. 2.9.2 Medikamente, die Harninkontinenz verursachen können

Drangsymptomatik

- Acetylcholinartige Pharmaka (Cholinergika, Cholinesterasehemmer)
- Betarezeptorenblocker
- Prostaglandin E_1 und E_2
- Digitalisglykoside

Negativeinfluss auf den funktionellen Verschlussapparat

- Antihypertensiva – Alphasympatholytika (Prazosin, Reserpin, Terazosin), alle Betablocker
- Bronchodilatatoren: Betasympathomimetika, Ipratropiumbromid
- Praktisch alle spasmolytisch wirkenden Substanzen – polysynaptische Inhibitoren (Baclofen), direkt angreifende Skelettmuskelrelaxanzien (Dantrolen), Butylscopolamin – auch alle Inkontinenztherapeutika, zentral angreifende Muskelrelaxanzien (Diazepam, Chlordiazepoxid, Methocarbamol, Orphenadrin)

Harnretention fördernd

- Grundsätzlich die meisten (oder alle?) Medikamente mit anticholinergen Nebenwirkungen
- Antiparkinsonmittel vom Biperiden-Typ
- Neuroleptika, vor allem Phenothiazine (Promethazin, Chlorpromazin, Thioridazin), Thioxanthene (Flupentixol, Chlorprothixen, Zuclopenthixol)
- Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, wahrscheinlich auch andere Antiepileptika
- Antidementiva – Präparate mit anticholinergen Wirkungen
- Antidepressiva, vor allem tri- und tetrazyklische Antidepressiva
- Antihistaminika (vor allem bei älteren H_1-rezeptorantagonistischen Substanzen)
- Antiemetika – Dimenhydrinat, H_1-Rezeptorantagonisten
- Ophthalmologika – Mydriatika

geräte oder Vaginalgewichte) oder ein verhaltenstherapeutisches Training infrage.

Beckenbodentraining ist bei Belastungsinkontinenz die beste Behandlung.

Medikamentöse Therapie

Medikamente können die Häufigkeit ungewollter Urinverluste sowie die psychisch belastende Harndrangsymptomatik zwar reduzieren, die Effekte hinsichtlich der Reduktion der Inkontinenzereignisse sind aber marginal bis gering. Die hierzu publizierten Studien liefern keine gute Datenqualität.

Substanzen zur Behandlung der Dranginkontinenz bzw. überaktiven Blase

Erprobte **Anticholinergika** werden aufgrund der vorhandenen Evidenz zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen vorrangig empfohlen. Sie erhöhen das Füllungsvolumen der Blase und vermindern den Harndrang. Die am besten durch Studien belegte Wirksamkeit hat **Oxybutinin;** es steht in Form preiswerter Generika zur Verfügung.

Eine Alternative bei Verträglichkeitsproblemen ist **Tolterodin**, für das ebenfalls eine relativ gute Datenlage existiert. Es sollte jedoch angesichts der vergleichsweise hohen Kosten erst in zweiter Linie verordnet werden.

› **Cave:** Tolterodin darf nicht in der Schwangerschaft verordnet werden (im Tierversuch reproduktionstoxisch).

Versagen Oxybutinin und Tolterodin oder bestehen Verträglichkeitsprobleme, können **Trospiumchlorid** oder **Propiverin** versuchsweise eingesetzt werden. Zulassungskonform ist die Anwendung von Propiverin allerdings nur bei nachgewiesener Detrusorhyperaktivität (idiopathisch oder neurogen). **Flavoxat** sollte aufgrund fehlender Wirksamkeitsbelege nicht verordnet werden.

Die erst seit kurzem auf dem Markt befindlichen Substanzen **Darifenacin** und **Solifenacin** sollten angesichts der – im Vergleich zu den langjährig erprobten Substanzen – noch unvollständigen Datenlage zu Nebenwirkungen in der Langzeitanwendung nachrangig verordnet werden. Das gilt auch für das 2007 zugelassene **Fesoterodin**. Ein Therapieversuch mit dieser Substanz sollte erst nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erst- und Zweitliniensubstanzen erfolgen.

Als überholt gilt **Butylscopolamin**; nur bei Harnröhren- oder Blasenspastik bestehen Hinweise auf eine Wirksamkeit. Da nur einige Präparate bei Spasmen im Bereich der Harnwege zugelassen sind, ist bei der Auswahl des Präparats die Gefahr eines Off-Label-Use zu berücksichtigen.

Ein umstrittenes Therapieprinzip sind **Östrogene**. So wurde unter systemischer Östrogengabe eine Zunahme von Inkontinenzereignissen beobachtet. Eine Lokaltherapie ist möglicherweise bei Atrophien am unteren Genitaltrakt der Frau wirksam, die Studiendaten sind aber inkonsistent. Bei Brustkrebs oder Thrombosen ist auch die lokale Therapie mit Östrogenen kontraindiziert.

Substanzen zur Behandlung der Belastungsinkontinenz

Für die medikamentöse Behandlung der Belastungsinkontinenz existieren zwei Substanzgruppen.

Aus der Gruppe der **Alphasympathomimetika** gibt es in Deutschland nur Midodrin. Es ist in Deutschland nicht zur Behandlung der Harninkontinenz zugelassen. Eine klinische Wirksamkeit auf die Symptome der Belastungsinkontinenz ist für die gesamte Wirkstoffgruppe nicht belegt; zudem bestehen relevante Nebenwirkungen, sodass ein Off-Label-Einsatz nicht vertretbar ist.

Duloxetin ist in Deutschland seit 2004 mit der Indikation „Belastungsinkontinenz der Frau“ zugelassen.

Es ist ein kombinierter Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Die Substanz ist unter anderem Handelsnamen und in anderer Dosierung auch als Antidepressivum im Handel.
Eine Wirkung auf Inkontinenzereignisse ist in Studien belegt, jedoch ist die klinische Effektivität marginal und langfristige positive Auswirkungen auf die Lebensqualität sind nicht ausreichend belegt. In der Literatur werden in Langzeitbeobachtungen häufige Therapieabbrüche berichtet (bis 30 %). Der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA reichten die Daten für eine Zulassung in dieser Indikation nicht aus, sodass vom Hersteller Ende 2004 ein entsprechender Antrag zurückgezogen wurde.

Nebenwirkungen/Vorsichtsmaßnahmen

Auch Medikamente zur Behandlung des Harndrangs bzw. der Dranginkontinenz mit vertretbarer Nutzen-Risiko-Relation haben systemische Wirkungen auf das vegetative Nervensystem: Mundtrockenheit in mehr als 10 %, ferner Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Palpitationen oder Tachykardien, Übelkeit, Verdauungsstörungen. Klinisch relevant (Häufigkeit 1:1000 bis unter 1:100) sind auch psychische Störungen wie Halluzinationen, Angstzustände, Erregungszustände, Verwirrung und Orientierungslosigkeit.

› **Cave: Durch jede harndrangreduzierende Medikation ist eine Verstärkung der Inkontinenz, besonders bei Mischinkontinenz, möglich!**

Kontrollen, Therapiedauer

Anticholinergika sollten bei Harndrang nicht unbegrenzt und nicht ohne ärztliche Kontrolle über lange Zeiträume eingenommen werden.

Begleitende Maßnahmen

Bei starkem Harndrang können harndrangreduzierende Medikamente eine Hilfe sein, um z. B. den Einstieg in ein Verhaltenstraining mit dem Blasenkalender zu erleichtern. In diesen Fällen sollte versucht werden, die Medikation auf die Einleitung oder Durchführung des verhaltenstherapeutischen Trainings zu begrenzen. Auch als eine Art „Rückversicherung“ vor Unternehmungen wie Ausflügen oder Kinobesuchen können solche Medikamente individuell nützlich sein („soziale Kontinenz“). In diesen Fällen ist statt der regelmäßigen täglichen Einnahme eine bedarfsorientierte Medikation anzustreben.
Eine Kombination von Verhaltenstherapie und Medikamenten ist anhand der Datenlage bei der Dranginkontinenz erfolgreicher als die alleinige pharmakologische Therapie. Eine solche Kombinationstherapie sollte daher angestrebt werden.
Hinweise zur Durchführung sind der Leitlinie „Harninkontinenz“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) zu entnehmen. Ein Blasentagebuch und ein strukturierter Fragebogen können von der Internetseite der DEGAM (www.degam.de) unter „Leitlinien/fertiggestellte Leitlinien“ als PDF-Datei heruntergeladen werden.

Ein relevanter Nutzen einer medikamentösen Behandlung ist nur bei Harndrangsymptomatik belegt.

Fazit

Die Harninkontinenz ist vor allem eine Domäne der sprechenden und ganzheitlichen hausärztlichen Medizin. Pharmakologische Prinzipien sollten hier nur eingeschränkt und in unterstützender Weise zum Einsatz kommen. Das Nutzen-Risiko-Profil einer einmal begonnen Pharmakotherapie der Harninkontinenz ist regelmäßig (etwa einmal pro Quartal) anhand hausärztlicher Gespräche zu überprüfen.

Literatur

1 Bitzer J. Zur Therapie psychosomatischer Miktionsstörungen. TW Gynäkologie 6 (1993), 263–268
2 Debus-Thiede G, Dimpfl T. Die psychische Situation der harninkontinenten Frau. Zentralbl Gynakol 115 (1993), 332–335
3 Diederichs P. Psychosomatische Aspekte in der Urogynäkologie. Der Gynäkologe34 (2001), 307–314
4 Goldstein S, Johnson S, Watts NB, Ciaccia AV, Elmerick D, Muram D. Incidence of urinary incontinence in postmenopausal women treated with raloxifene or estrogen. Menopause 12 (2005), 160–164
5 Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database Syst Rev 20 (2005), CD005429
6 Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA 293 (2005), 935–948
7 Lifford KL, Curhan GC, Hu FB, Barbieri RL, Grodstein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. J Am Geriatr Soc 53 (2005), 1851–1857
8 Movig KL, Leufkens HG, Belitser SV, Lenderink AW, Egberts AC. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced urinary incontinence. Pharmacoepidemiol Drug Saf 11 (2002), 271–279
9 Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev 18 (2006), CD003781
10 Neubauer H, Neubauer M. Wenn die Base weint – Psychosomatische Aspekte der Harninkontinenz. Urologe [A] 43 (2004), 268–272
11 Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. Ann Intern Med 18 (2008), 459–473
12 Singh-Franco D, Machado C, Tuteja S, Zapantis A. Trospium chloride for the treatment of overactive bladder with urge incontinence. Clin Ther 27 (2005), 511–530

Medikamente, die den Harndrang reduzieren, können Inkontinenz verschlimmern.

Benigne Prostatahyperplasie

Eine benigne Prostatahyperplasie (BPH-Syndrom) entwickelt sich langsam. Medikamente kommen zum Einsatz, wenn die Symptome die Lebensqualität beeinträchtigen, aber eine Operation nicht erforderlich ist oder die Nutzen-Risiko-Relation ungünstig ist. Der Einfluss auf die Lebensqualität kann sehr stark sein, wenn es zu gehäuften Nykturien kommt und der Harndrang auch tagsüber zum ständigen Begleiter wird.

Welcher Alphablocker verwendet wird, kann nach Kriterien der **Wirtschaftlichkeit** entschieden werden.

Diagnostik

Es besteht keine Korrelation zwischen Prostatavolumen und BPH-Syndrom. Für die Bestimmung der Prostatagröße sowie digital-rektale Untersuchung, Restharnbestimmung und Messung von PSA-Wert oder Kreatinin existiert keine belastbare Evidenz. Allerdings sollten Männer zwischen 45 und 65 Jahren auf die Teilnahme an einer Vorsorgeuntersuchung hingewiesen werden. Nur bei Männern unter 45 Jahren, die nicht an regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen, muss eine gezielte Diagnostik erfolgen, ggf. mit Überweisung zum urologischen oder neurologischen Facharzt.

Therapie

Die Stärke der Beschwerden (am besten gemäß dem Internationalen Prostata-Symptomscore [IPSS], von zahlreichen Internetseiten frei herunterladbar) ist ausschlaggebend für die Entscheidung, ob überhaupt behandelt werden soll und welche Art der Therapie gewählt wird. Bei leichten Beschwerden kommt auch ein abwartendes Offenlassen („Watchful Waiting") infrage.

Medikamentöse Therapie

Uroselektive Alpharezeptorenblocker (Terazosin, Tamsulosin, Alfuzosin, Doxazosin) sind nach der aktuellen Datenlage die wirksamsten Medikamente zur Behandlung der Symptome einer BPH. Sie verringern den Tonus der glatten Muskulatur im Bereich des Blasenhalses und der prostatischen Harnröhre und verbessern sowohl den Urinfluss als auch die Harnblasenentleerung. Nach der Studienlage erzielen rund 60 % der Patienten, die diese Medikamente nehmen, eine zumindest leichte Besserung ihrer Symptome.

Aufgrund des relativ schnellen und zuverlässigen Wirkungseintritts (meist innerhalb von Tagen) kann ein Alphablocker probatorisch über acht Wochen verordnet werden. Wenn das Medikament innerhalb dieses Zeitraums nicht gewirkt hat, ist kein Effekt mehr zu erwarten und die Medikation sollte gewechselt werden.

Ob ein Alphablocker bei einem Patienten wirkt, steht **nach acht Wochen fest.**

Alpharezeptorenblocker wirken auch blutdrucksenkend. Dieser Effekt ist bei vielen Patienten in der vorrangig betroffenen Altersgruppe durchaus erwünscht. Bei Terazosin oder Doxazosin ist eine einschleichende Dosierung geeignet, um unerwünschte Kreislaufwirkungen zu begrenzen. Bei Tamsulosin oder Alfuzosin ist dies nicht nötig. Abgesehen von diesem Unterschied lassen sich behauptete Unterschiede zwischen den Alphablockern hinsichtlich Verträglichkeit oder Wirksamkeit nicht aus der wissenschaftlichen Datenlage belegen. Die Substanz kann daher nach dem Kriterium der Wirtschaftlichkeit gewählt werden.

Die **5-Alpha-Reduktasehemmer** (Finasterid und Dutasterid) sind aufgrund der nachgewiesenen besseren und schneller eintretenden Effektivität der Alphablocker Medikamente der zweiten Linie. Sie hemmen das Enzym 5-Alpha-Reduktase, das Testosteron zum biologisch viel aktiveren Dihydrotestosteron reduziert. Als Folge der Inhibition kommt es zu einer Verkleinerung der Prostata.

5-Alpha-Reduktasehemmer erreichen ihre volle Wirkung im Regelfall nach etwa sechs Monaten. Bei manchen Patienten ist bis zu einer spürbaren Wirkung mehr als ein Jahr Therapie erforderlich.

Unerwünschte Wirkungen treten unter 5-Alpha-Reduktasehemmern bei etwa vier von 100 Männern auf (wegen der verringerten Produktion von Dihydrotestosteron Libidoverlust, Erektions- oder Ejakulationsstörungen).

Der Einfluss der 5-Alpha-Reduktasehemmer auf das Prostatakarzinomrisiko ist unklar. Einige Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass sie möglicherweise die Entstehung von Prostatakarzinomen verzögern. Allerdings scheinen Prostatakarzinome, die unter 5-Alpha-Reduktasehemmern auftreten, stärker entdifferenziert und bösartiger zu sein als Karzinome, die ohne diese Medikation entstehen.

› **Cave:** 5-Alpha-Reduktasehemmer verringern den PSA-Wert, sodass der PSA-Test unter dieser Medikation nicht oder nur eingeschränkt verwertbar ist.

Eine Kombinationstherapie aus Alphablocker und 5-Alpha-Reduktasehemmer hat keine bessere Wirksamkeit als eine Monotherapie. Es kommt jedoch zu einem Anstieg der unerwünschten Wirkungen, vor allem zu einer verstärkten Beeinträchtigung des Sexuallebens.

Nicht empfohlene Substanzen

Anticholinergika sind im Regelfall zur Behandlung bei BPS nicht geeignet. Ein Therapieversuch ist nur zu rechtfertigen, wenn eine Prostatahyperplasie mit dem Syndrom der überaktiven Blase einhergeht (vgl. vorhergehender Abschnitt zur Harninkontinenz).

› **Cave:** Werden Anticholinergika bei vergrößerter Prostata eingesetzt, besteht die Gefahr einer Symptomverstärkung oder eines Harnverhalts.

Weiterführende Maßnahmen

Bei vollständigem Versagen von Alpharezeptorenblockern und 5-Alpha-Reduktasehemmern sollte ein Review des Falles vorgenommen und eine weitere diagnostische Abklärung, insbesondere im Hinblick auf neurologische Erkrankungen (z.B. Diskopathien mit Myelokompression), angestrebt werden. Sind die Therapieeffekte zu gering, lassen sie nach einiger Zeit nach oder werden unerwünschte Wirkungen zum Problem, dann kommen bei ausgeprägtem Beschwerdebild invasive Möglichkeiten in Betracht.

Eine Entfernung des hypertrophischen Adenomgewebes ist bei Prostatavolumina bis 80 ml transurethral möglich; bei Adenomen über 80 ml ist in der Regel die offene Enukleation besser geeignet.

Wird eine transurethrale Resektion der Prostata angestrebt, muss der Patient darauf vorbereitet werden, dass es postoperativ in der Mehrzahl der Fälle zu einer Harninkontinenz kommt, die sich jedoch zumeist nach Wochen bis Monaten wieder zurückbildet.

Fazit

Die benigne Prostatahypertrophie (BPH) bzw. das BPH-Syndrom ist eine überwiegend funktionelle Störung, die mit zunehmendem Lebensalter häufiger auftritt. Die Behandlungsbedürftigkeit hängt von der Beeinträchtigung der Lebensqualität bzw. vom Ausmaß der Einschränkungen im Alltag ab. Für die Therapie stehen in erster Linie Alpharezeptorenblocker und 5-Alpha-Reduktasehemmer zur Verfügung. Weit verbreitet ist die Selbstmedikation mit Sägepalmenextrakten.

Die Sägepalme und die Selbstmedikation

Für die meisten frei verkäuflichen Prostatamittel existiert keine oder kaum belastbare wissenschaftliche Evidenz. Lediglich für Medikamente aus der **Sägepalme** (Serenoa repens) gibt es eingeschränkte Evidenz, die für einen möglichen geringen Nutzen spricht. Eine Verordnungsfähigkeit kann aus der Datenlage nicht begründet werden. Für Therapieversuche in Eigenregie der Patienten ist die Evidenz ausreichend, weil eine gewisse Wirksamkeit bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen immerhin möglich erscheint. In diesem Zusammenhang ist auch zu bedenken, dass es in praktisch allen Studien zur Behandlung des BPH-Syndroms teilweise recht erhebliche Plazeboeffekte gab.

Patienten, die dies wünschen, sollte nicht von einer Selbstmedikation mit Sägezahnpalmextrakten abgeraten werden. In solchen Fällen sollten regelmäßige Konsultationen ein Monitoring des Therapieerfolgs gewährleisten und Polypragmasie bei der Selbstmedikation möglichst verhindern.

› **Beachte:** In Deutschland betreibt etwa ein Viertel der Männer mit BPH-Symptomen eine Selbstmedikation mit Phytopharmaka. Die selbst beschafften pflanzlichen Präparate werden häufig auch mit rezeptpflichtigen Medikamenten kombiniert. Eine aktive Pflege der Beziehung zum Patienten dient der Vermeidung von Gefahren durch unbekannte Komedikation.

Literatur

1 Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. NEJM 354 (2006), 557–566
2 Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Jonas U et al. Einstufung der Leitlinie nach AWMF. Stufe 2; Arbeitskreis BPH der Deutschen Gesellschaft für Urologie; Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau; BDU; DGU-Leitlinienkommission. Leitlinien der Deutschen Urologen zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). Urologe A 42 (2003), 722–738
3 Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: urticae radix. Phytomedicine 14 (2007), 568–579
4 Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol 179 (2008), 2119–2125
5 De la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C et al. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. Arnhem: European Association of Urology, 2004
6 DiPaola RS, Morton RA. Proven and unproven therapy for benign prostatic hyperplasia. NEJM 354 (2006), 632–634
7 Helfand M, Muzyk T, Garzatto M. Benign prostatic hyperplasia (BPH). Comparative effectiveness review: Management in primary care – screening and therapy. Portland: Department of Veterans Affairs, February 2007
8 Kiviniemi K, Suominen T. "Going to the bathroom four or five times a night …": seven men talk about their experiences of benign prostatic hyperplasia and the perioperative period. J Clin Nurs 8 (1999), 542–549
9 Van Exel NJ, Koopmanschap MA, McDonnell J, Chapple CR et al. Medical consumption and costs during a one-year follow-up of patients with LUTS suggestive of BPH in six european countries: report of the TRIUMPH study. Eur Urol 49 (2006), 92–102
10 Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care – the Triumph project. Eur Urol 42 (2002), 323–328
11 Wilt TJ, N'Dow J. Benign prostatic hyperplasia. Part 2 Management. BMJ 336 (2008), 206–210

Anticholinergika
sind bei benigner
Prostatahyperplasie
im Regelfall
nicht geeignet.

Horst Christian Vollmar

Demenzielle Erkrankungen

In Deutschland leben zurzeit ca. eine Million Menschen, die an einer Demenz leiden; die Alzheimer- (~70 %) und die vaskuläre Demenz (~20 %) sind die häufigsten Formen. Wegen des Fehlens einer Kausaltherapie dieser Demenzformen sollten die Ziele eine Verzögerung der Progression und die Verbesserung der Versorgungssituation von Patienten und Angehörigen sein.

Für diese Ziele eignet sich ein multimodales Behandlungskonzept auf drei Ebenen:

- optimale Unterstützung, Betreuung und Pflege der erkrankten Menschen;
- nicht medikamentöse Therapien;
- medikamentöse Therapien (bei der Alzheimer-Demenz und ggf. bei nicht kognitiven Störungen).

Tab. 2.10.1 Nicht medikamentöse Verfahren, die zur Therapie bei Demenz eingesetzt werden*

Bewegungstherapie
Üben alltagspraktischer Fertigkeiten mit Patienten und/oder betreuenden Angehörigen (ADL-Training, Führen nach Affolter)
Beratung bzgl. Anpassung der Umwelt (z. B. Gefahrenquellen, Lichtverhältnisse)
Hilfsmittelberatung und -training im Bereich Mobilität, Kognition und Alltag
Psychomotorische Aktivierung (z. B. Zehn-Minuten-Aktivierung)
Bewegungs- und wahrnehmungstherapeutische Ansätze (z. B. körperliches Training, Kinästhetik, Bobath, basale Stimulation, Snoezelen)
Funktionelle, spielerische, handwerkliche und gestalterische Techniken
Kognitive Stimulation, kognitives Training, Memory-(Gedächtnis-)Training, Realitätsorientierungstraining (ROT)
Selbsterhaltungstherapie (SET), Reminiszenztherapie, Validationstherapie
Angehörigenunterstützung, -gruppen und -schulungen
Milieutherapie
Verhaltenstherapie (VT)
Musiktherapie
Kunsttherapie
Lichttherapie
Demenz-Pflegekonzepte (z. B. „Dementia Care Mapping“)
Therapie unter Einbezug von Haustieren („Streichelzoo“)

* Keine der nicht medikamentösen Maßnahmen in dieser Tabelle kann aufgrund der Datenlage favorisiert werden. Die Empfehlung einzelner Verfahren wird eher durch Aspekte der Verfügbarkeit (regional, Therapieplätze), Finanzierbarkeit und persönliche Überzeugungen geleitet. Weiterhin richten sich die Maßnahmen nach der Art der Demenz, dem Stadium der Erkrankung, den Bedürfnissen der Patienten und der betreuenden/pflegenden Angehörigen. Die Verfahren werden teilweise im stationären Bereich (Tagesklinik, geriatrisches Zentrum) eingesetzt und somit im Rahmen des Pflegesatzes durch die gesetzliche Krankenversicherung bezahlt. Im ambulanten Bereich werden dagegen etliche Verfahren nicht durch die gesetzliche Krankenversicherung übernommen, da sie nicht in der Anlage 2 der Verordnungsrichtlinien genannt sind. Übernommen werden Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie.

Zum Auschluss reversibler – ggf. kausal therapierbarer – Demenzursachen (z. B. Depression, Hypothyreose) ist eine frühzeitige Diagnosestellung anzustreben, sofern es Patient und Situation zulassen. Weiterhin wird es Patienten im Frühstadium der Erkrankung ermöglicht, Entscheidungen für ihre Zukunft zu treffen (beispielsweise Patientenverfügung, Testament).

Für Unterstützung, Betreuung und Pflege ist im Allgemeinen der Hausarzt das zentrale Bindeglied zu Angehörigen, ärztlichen Spezialdisziplinen, der Pflege und anderen Gesundheitsberufen. Trotz der großen Bedeutung dieser Aufgaben innerhalb des multimodalen Konzepts muss hierzu ebenso wie zu weiterführenden Details der nicht medikamentösen Therapie (einen Überblick gibt Tab. 2.10.1) auf andere Informationsquellen verwiesen werden. Nachfolgend wird der rationale Einsatz von Medikamenten bei Alzheimer- und vaskulärer Demenz beschrieben.

Medikamentöse Therapie bei Alzheimer-Demenz

Es sind mehrere pharmakologische Substanzen zugelassen, für die eine Verzögerung der Krankheitsprogression, insbesondere bei der Alzheimer-Demenz, in klinischen Studien gezeigt wurde. Ihr Einsatz ist jedoch umstritten. Im Mittelpunkt der Diskussion von Wissenschaftlern und Klinikern stehen die Fragen nach der klinischen Relevanz, dem Nebenwirkungsprofil, der Ansprechrate (Responderrate) und der Studienqualität. Wichtig sind deshalb eine individuelle Indikationsabwägung und die Einbindung in ein Gesamtkonzept aus optimaler Versorgung und guter Pflege, nicht medikamentösen Maßnahmen sowie einer kontinuierlichen hausärztlichen Betreuung. Wenn keine oder nur geringe Erfahrungen mit den pharmakologischen Substanzen vorliegen, sollte eine Rücksprache mit Fachspezialisten erfolgen.

Cholinesterasehemmer

Zurzeit sind in Deutschland drei Acetylcholinesterasehemmer verfügbar: Donepezil, Galantamin und Rivastigmin. Zugelassen sind sie bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz.
Da es nicht möglich ist, vor Therapiebeginn festzustellen, welcher Patient möglicherweise profitiert, erscheint – nach Abwägung aller Argumente (siehe Tab. 2.10.2 und 2.10.3) – ein probatorischer Therapiestart gerechtfertigt.

› **Cave:** Cholinesterasehemmer können nur zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden, wenn ein Patient zwischen 10 und 24 Punkten im Mini-Mental-Status-Test (MMST) erreicht.

Memantine

Insgesamt ist die Studienlage für Memantine schlechter als für die Cholinesterasehemmer. Die therapeutischen Effekte sind von der Wirkung relativ umschrieben und zeitlich begrenzt, gleichzeitig ist die Nebenwirkungsrate höher als unter Plazebo. Seit 2002 ist Memantine in Deutschland für die Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Bei den durchgeführten Studien zeigten sich geringfügige Verbesserungen sowohl der Alltagsfähigkeiten als auch der kognitiven Leistungsfähigkeit. Aufgrund fehlender Alternativen erscheint ein individueller Therapieversuch mit Memantine weiterhin gerechtfertigt. Voraussetzungen dafür sind:

› eine engmaschige Kontrolle der Patienten,
› ein Abbruch der Therapie beim Auftreten gravierender Nebenwirkungen.

Tab. 2.10.2 Voraussetzungen, die eine Therapie mit Cholinesterasehemmern sinnvoll erscheinen lassen [1]

› Die nicht medikamentösen Therapieformen werden eingesetzt, die medikamentöse Therapie ist eingebettet in ein Gesamtkonzept.
› Vor der Neueinstellung erfolgt ein ausführliches Gespräch mit Patienten und Angehörigen mit Abschätzen des möglichen Nutzens und Schadens.
› Es besteht ein deutlich artikulierter Therapiewunsch vonseiten des Patienten und/oder seiner Angehörigen.
› Der Scorewert in einem validierten Demenztest (z. B. Mini-Mental-Test) liegt innerhalb des Bereichs, für den ein Therapienutzen wahrscheinlich erscheint (10–24 Punkte).
› Die Patienten werden engmaschig kontrolliert (Kontrolle 12–24 Wochen nach Therapiebeginn).

Tab. 2.10.3 Kriterien für die Fortsetzung bzw. Beendigung einer Therapie mit Cholinesterasehemmern

Fortsetzung der Therapie mit Cholinesterasehemmern:
› Die Demenzsymptomatik hat sich nach 3–6 Monaten Therapiedauer nicht verschlechtert (also kein weiterer Abfall der kognitiven und alltagspraktischen Fähigkeiten).
› Der Patient profitiert nach Einschätzung von Ärzten und Angehörigen von der Therapie.
› Unter einer engmaschigen Kontrolle treten keine oder nur vertretbare Nebenwirkungen auf.
Beendigung der Therapie mit Cholinesterasehemmern:
› Nebenwirkungen beeinträchtigen den Patienten nachhaltig.
› Die Demenzsymptomatik nimmt nach 3–6 Monaten Therapiedauer in gleichem Ausmaß oder schneller zu als vor der Behandlung bzw. verschlechtert sich akut.
› Die Patienten erreichen das Stadium der schweren Demenz (Mini-Mental-Test < 10).
› Die Patienten werden bettlägerig oder sind nicht mehr in der Lage zu kommunizieren.

Tab. 2.10.4 In der DEGAM-Leitlinie „Demenz" [1] derzeit nicht empfohlene Substanzen

› Ginkgo biloba*
› Lezithin
› Nicht steroidale Antirheumatika
› Nimodipin
› Hormone
› Piracetam
› Sekalealkaloide
› Selegilin
› Statine
› Vinpocetine
› Vitamine

* Ein aktueller IQWIG-Bericht kommt aufgrund weiterer Studiendaten zu dem Schluss, dass es „einen Beleg für einen Nutzen von Ginkgo biloba, Extrakt EGb 761, bei Verwendung einer hohen Dosis von 240 mg täglich gibt." Weiterhin heißt es: „Der Nutzen von Ginkgo biloba basiert allerdings auf sehr heterogenen Ergebnissen, daher kann zur Größe eines möglichen Effekts keine zusammenfassende Aussage getroffen werden. Es gibt zudem einen Hinweis, dass dieser Nutzen nur bei Patienten mit begleitenden psychopathologischen Symptomen vorhanden ist."

Medikamente mit nicht ausreichend nachgewiesener Wirkung

In Tab. 2.10.4 ist eine Auswahl an Substanzen aufgeführt, die aufgrund der heutigen Studienlage nicht empfohlen werden [1].

Alle Antidementiva weisen nur eine begrenzte Wirksamkeit auf.

Medikamentöse Therapie bei vaskulärer Demenz

Eine Hypertonie sollte auch im Alter konsequent behandelt werden. Auch weitere (kardio-)vaskuläre Risikofaktoren sollten therapiert werden, wobei die Studienlage bisher nicht ausreicht um festzustellen, ob dies wirklich das Demenzrisiko senken kann. Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte

haben ein deutlich erhöhtes Demenzrisiko, auch wenn der Schlaganfall klinisch unauffällig verlaufen ist (z. B. Zufallsbefund beim cCT). Es gibt bisher keine medikamentösen Therapien, deren Wirkung hinsichtlich einer Verzögerung oder Verhinderung einer vaskulären Demenz ausreichend belegt ist. Acetylsalicylsäure (ASS) kann vielfach zur Primär- und Sekundärprophylaxe von Mikro- bzw. Makroinfarkten eingesetzt werden. Es gibt bisher jedoch keine Daten, ob und inwieweit dies die Demenzprogression verzögert.

Bei nicht kognitiven Störungen
auf potenzielle Auslöser achten.

Therapie nicht kognitiver Störungen

Verhaltensauffälligkeiten und psychische Störungen sind bei Demenzerkrankungen häufig und beeinträchtigen die Lebensqualität sowohl der Patienten als auch ihrer Angehörigen. Über 90 % der Demenzkranken entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung psychische Begleitsymptome (BPSD = Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia). Dies gilt insbesondere für Langzeitpatienten, die in einem Heim untergebracht sind. Andererseits sind diese Symptome häufig der eigentliche Grund für die Heimunterbringung.

Die häufigsten nicht kognitiven Symptome sind:

- Unruhe, Agitiertheit;
- Aggressivität;
- wahnhafte Überzeugungen;
- Halluzinationen;
- Depression.

In der (haus-)ärztlichen Betreuung sollte besonders auf potenziell auslösende Faktoren geachtet werden: Medikamente, somatische Begleiterkrankungen, Schmerzen, Veränderung der Umgebung, Alleinsein oder Reizüberflutung durch die Anwesenheit vieler Menschen.

Cave:
Schlaganfallinzidenz und Mortalität unter Neuroleptika bei Demenzpatienten erhöht!

Für die Therapie nicht kognitiver Störungen empfiehlt sich – in noch stärkerem Maße, als dies bei kognitiven Störungen der Fall ist – ein strukturiertes Vorgehen in drei Schritten:

- optimale Versorgung und qualitativ hochwertige Pflege;
- nicht medikamentöse Interventionen (sollten vor Medikamenten genutzt werden!);
- medikamentöse Interventionen (nur wenn andere Maßnahmen versagt haben!), z. B. kurzzeitige Therapie aggressiver Verhaltensweisen mit Neuroleptika.

Die Evidenzbasis für eindeutige Empfehlungen einer Pharmakotherapie von nicht kognitiven Störungen ist schmal. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist notwendig, da Nebenwirkungen bei Demenzpatienten besonders ausgeprägt sein können: Verschlechterung der Demenzsymptomatik, Parkinsonismus, übermäßige Sedierung, Spätdyskinesien und erhöhte Sturzneigung sowie Übersterblichkeit sind die häufigsten.

- **Cave:** Oft werden Medikamente zu früh eingesetzt, insbesondere Benzodiazepine; diese sollten u. a. wegen ihrer langen Halbwertszeit (je nach Substanz bei Gesunden ca. 6 Std. und länger) und der erhöhten Fallneigung nicht eingesetzt werden!

Für eine exemplarische Empfehlung werden drei Begleitsymptomkomplexe unterschieden, die in der Praxis oft ineinander übergehen oder gleichzeitig auftreten.

Agitiertheit, Aggression oder Psychose bei Demenzkranken

Leichte Fälle von Agitiertheit sind häufig selbstlimitierend; oft reichen einfach gesprochene Handlungsanweisungen aus, um die Patienten zu beruhigen.

Für die Therapie einer agitierten, aggressiven oder psychotischen Symptomatik kommen in erster Linie Neuroleptika (cave: Extrapyramidalsymptomatik) oder Antidepressiva mit sedierender Komponente (nicht bei Psychose) in Betracht. Die Wirksamkeit konnte in der Therapie von aggressiven und psychotischen Symptomen bei Demenzpatienten in randomisierten Studien nachgewiesen werden, wobei jedoch ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle gefunden wurde. Nur Risperidon ist für diese Indikation zugelassen.

Folgende Grundregeln gelten für die Therapie mit Neuroleptika:

- Die vielfältigen Nebenwirkungen sind zu beachten (siehe oben).
- Besonders bei älteren Patienten sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen und diese dann ggf. langsam gesteigert werden. Zu beachten ist die verminderte Kreatininclearance bei älteren Patienten.
- Vor einer Dosissteigerung bzw. einem Medikamentenwechsel sollte ein angemessener Beobachtungs- und Beurteilungszeitraum liegen.
- Bei ausbleibenden therapeutischen Effekten bzw. komplizierten Verläufen und vor dem Einsatz von Medikamenten, mit denen bisher keine eigenen Erfahrungen vorliegen, sollte der Rat von erfahrenen Kollegen bzw. Fachspezialisten eingeholt werden.
- Die oft vielfältigen Medikamenteninteraktionen sollten bedacht werden, da diese auch bei therapeutischer Dosierung zu schweren Arzneimittelreaktio-

nen führen können, z. B. zu einem psychotischen Syndrom durch die Interaktion zwischen Memantine und Ketanest.

› Nach erfolgreicher Besserung einer Begleitsymptomatik sollte die Notwendigkeit einer fortdauernden Therapie regelmäßig überprüft werden. Auf jeden Fall ist die Indikation spätestens nach drei Monaten zu überprüfen, Ausschleichversuche sollten durchgeführt werden.

Schlafstörungen bei Demenzkranken

In der Therapie der Schlafstörungen sind Einschlaf- von Durchschlafstörungen und frühem Aufwachen zu unterscheiden. Randomisierte Studien für Demenzpatienten fehlen. Auf Benzodiazepine sollte verzichtet werden. Leicht sedierende (niedrigpotente) Neuroleptika (z. B. Pipamperon oder Melperon) oder Antidepressiva mit geringer anticholinerger Komponente (z. B. Trazodon oder Mirtazapin) können – niedrig dosiert – für die Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt werden, allerdings besteht keine explizite Zulassung für Demenzpatienten. Nach drei Monaten sollte ein Auslassversuch erfolgen.

Depression bei Demenzkranken

Leichte depressive Verstimmungen sollten zunächst ebenfalls nicht medikamentös behandelt werden. Für schwere Depressionen kommen am ehesten die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) wie z. B. Citalopram in Betracht. Vorsicht bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz und älteren Patienten (ggf. Dosisanpassung gemäß Fachinformation); bei älteren Patienten kann als seltene unerwünschte Wirkung eine Hyponatriämie auftreten. Auf Interaktionen (insbesondere mit Selegilin und MAO-Hemmern) sollte geachtet werden, Alkohol ist streng kontraindiziert. Nach drei Monaten sollte ein Auslassversuch erfolgen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollten Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin vermieden werden.

› **Cave:** Vom Einsatz trizyklischer Antidepressiva ist aufgrund ihrer anticholinergen Komponente abzuraten: Sie können zu einer Verschlechterung der Demenzsymptomatik beitragen.

Fazit

Die medikamentöse Therapie bei Alzheimer-Demenz sollte unter strenger Abwägung der Vor- und Nachteile für den Patienten erfolgen: Cholinesterasehemmer bei der leichten bis mittleren Form der Alzheimer-Demenz, Memantine als Therapieversuch bei der mittleren bis schweren Alzheimer-Demenz. Ggf. sind nicht kognitive Störungen zu behandeln, wobei Benzodiazepine nicht eingesetzt werden sollten. Eine Neuroleptikagabe geht mit einer erhöhten Mortalität einher und sollte nicht als Dauermedikation gegeben werden. Vaskuläre Risikofaktoren (z. B. Hypertonie) sollten adäquat behandelt werden.

Literatur

1 Vollmar HC, Mand P, Butzlaff M. DEGAM-Leitlinie Nr. 12 Demenz. omikron publishing, Düsseldorf, 2008
2 Hensler S, Hoidn S, Jork K. DEGAM-Leitlinie Nr. 8 Schlaganfall. omikron publishing, Düsseldorf 2006
3 Höffler D, Lasek R, Berthold HK. Demenz. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Köln, 2004
4 Grasl E, Wiltfang J, Kornhuber J. Non-drug therapies for dementia: an overview of the current situation with regard to proof of effectiveness. Dement Geriatr Cogn Disord 15 (2003), 115–125
5 Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. Lancet Neurol 4 (2005), 752–759
6 Schulz R, O'Brien A, Czaja S, Ory M, Norris R, Martire LM, et al. Dementia caregiver intervention research: in search of clinical significance. Gerontologist 42 (2002), 589–602
7 Wolfson C, Oremus M, Shukla V, Momoli F, Demers L, Perrault A, et al. Donepezil and rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: a best-evidence synthesis of the published data on their efficacy and cost-effectiveness. Clin Ther 24 (2002), 862–886; discussion 37
8 Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ 16 (2003), 557–564
9 Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 12 (2004), 358–369
10 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie. Empfehlungen zur Therapie dementieller Erkrankungen, 2004
11 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz (AD) und der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB), 2002
12 Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 331 (2005), 321–327
13 Alzheimer-Mittel Donepezil (Aricept) ohne relevanten Nutzen. Arznei-Telegramm 35 (2004), 67–68
14 Areosa Sastre A, Sherriff F. Memantine for dementia (Cochrane Review). The Cochrane Library. Update Software, Oxford, 2005
15 Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. Stroke 37 (2006), 1165–1170
16 Dementia. The NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care: The British Psychological Society and Gaskell, NICE, 2007
17 Bartholomeyczik S, Halek M, Riesner C et al. Rahmenempfehlungen zum Umgang mit herausforderndem Verhalten bei Menschen mit Demenz. Bundesministerium für Gesundheit, 2006
18 IQWiG. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht. Auftrag A05–19A Version 1.0 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 7. 2. 2007, Köln, 2007

Bei einer Begleitdepression können Substanzen wie z. B. Citalopram eingesetzt werden.

Vaskuläre Risikofaktoren adäquat behandeln!

Dieter Riemann

Schlafstörungen

Traditionell werden Schlafstörungen mit Benzodiazepinen bzw. Benzodiazepinrezeptoragonisten behandelt. Die Verordnung klassischer Benzodiazepine zulasten der GKV hat wegen der Beschränkung durch die Arzneimittel-Richtlinie in den letzten 15 Jahren deutlich abgenommen, wobei allerdings ein starker Anstieg von Privatrezepten zu verzeichnen ist. Aufgrund der den Benzodiazepinen inhärenten Risiken wie Toleranzentwicklung, Reboundinsomnie und Abhängigkeit hat die Verordnung sedierender Antidepressiva und sedierender Neuroleptika für die Indikation Insomnie deutlich zugenommen. Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die verschiedenen medikamentösen Therapien.

Etwa jeder fünfte Patient einer Allgemeinpraxis leidet unter **Schlafstörungen.**

Unter Schlafstörungen im Sinne einer Insomnie versteht man Beschwerden über Ein- und/oder Durchschlafstörungen/frühmorgendliches Erwachen, die Klage über nicht erholsamen Schlaf und daraus resultierende Beeinträchtigungen der Tagesbefindlichkeit. Dazu gehören Konzentrations- und Leistungsstörungen, Müdigkeit und Beeinträchtigung der Stimmung wie etwa Gereiztheit, Ängstlichkeit und Depressivität. Insomnische Beschwerden sind sehr häufig und treten komorbid bei körperlichen und psychischen Erkrankungen auf, können aber auch als eigenständige primäre Insomnie vorkommen.

Ab wann haben Schlafstörungen Krankheitswert?

Ein Schlaftagebuch ist hilfreich zum Beurteilen von Schlafstörungen.

Störungen des Schlafs im Sinne einer Insomnie sind ein ubiquitäres Phänomen und betreffen in der Regel jeden Menschen mindestens einmal im Leben. Von einer krankheitswertigen Störung spricht man, wenn Ein- und/oder Durchschlafstörungen/frühmorgendliches Erwachen, nicht erholsamer Schlaf und daraus resultierende Beeinträchtigungen der Tagesbefindlichkeit über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen persistieren. Von einer chronischen Insomnie spricht man, wenn die Beschwerden mehr als sechs Monate anhalten.

Es wird geschätzt, dass etwa jeder fünfte Patient einer Allgemeinpraxis unter einer krankheitswertigen Insomnie leidet, wobei diese in mehr als zwei Drittel aller Fälle komorbid im Rahmen einer körperlichen oder psychischen Erkrankung auftritt.

Vor Einleiten einer Pharmakotherapie sollte immer eine ausführliche und gründliche Diagnostik stattfinden und geprüft werden, ob eine Behandlung mit schlafhygienischen und kognitiv-verhaltenstherapeutischen Maßnahmen alleine ausreichend sein kann.

Diagnostik

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer primären Insomnie sollte nach möglichen zugrunde liegenden komorbiden organischen und psychischen Erkrankungen gefahndet werden. Neben einer entsprechenden klinischen Untersuchung sind Routinelaborparameter (Entzündungswerte, Blutbild, Schilddrüsen, Leber- und Nierenwerte) zu erheben, um den Stellenwert bekannter organischer Ursachen für die Entstehung der insomnischen Beschwerden abzuklären. Ebenso ist eine Medikamentenanamnese sehr sinnvoll, um auszuschließen, dass es sich um substanzinduzierte Schlafstörungen handelt.

Im Hinblick auf psychische Störungen ist vor allen Dingen an depressive Erkrankungen zu denken, die fast immer mit gestörtem Schlaf einhergehen. In diesem Fall ist primär an eine Behandlung der Grunderkrankung zu denken.

Im Rahmen der allgemeinen Diagnostik empfiehlt sich zudem der Einsatz von Schlaftagebüchern über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen, um die Stabilität bzw. Variabilität der Symptomatik gut einschätzen zu können. Entsprechende Schlaftagebücher stehen z. B. auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin zur Verfügung (www.dgsm.de).

Basismaßnahmen

Inzwischen existiert ausführliche Literatur zum Einsatz schlafhygienischer und kognitiv-verhaltenstherapeutischer Maßnahmen bei Insomnien. Tab. 2.11.1 gibt einen Überblick über schlafhygienische Maßnahmen.

Es empfiehlt sich in jedem Fall, diese Regeln bei Behandlung von Insomnien mit den Patienten

durchzugehen und ausführlich zu besprechen. Unter Umständen kann es hierdurch schon zu einer deutlichen Besserung der Schlafbeeinträchtigungen kommen.

Verschiedene Metaanalysen haben mittlerweile belegt, dass kognitiv-verhaltenstherapeutische Maßnahmen der medikamentösen Therapie gleichwertig sind. Darunter versteht man Entspannungstechniken, Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion und kognitive Techniken zur Reduktion nächtlicher Grübeleien. In der Regel werden diese Verfahren von entsprechend ausgebildeten psychologischen Psychotherapeuten bzw. Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie durchgeführt.

Tab. 2.11.1 Regeln für einen gesunden Schlaf

- Nach dem Mittagessen keine koffeinhaltigen Getränke (Kaffee, Schwarztee, Cola) mehr trinken.
- Alkohol weitgehend vermeiden und keinesfalls als Schlafmittel einsetzen.
- Verzicht auf Appetitzügler.
- Keine schweren Mahlzeiten am Abend.
- Regelmäßige körperliche Aktivität.
- Allmähliche Verringerung geistiger und körperlicher Anstrengung vor dem Zubettgehen.
- Ein persönliches Einschlafritual einführen.
- Im Schlafzimmer für eine angenehme Atmosphäre sorgen.
- In der Nacht nicht auf den Wecker oder die Armbanduhr sehen.

Pharmakotherapie

Tab. 2.11.2 gibt einen Überblick über eine Auswahl von Hypnotika und andere Substanzen, die aktuell in Deutschland zur Behandlung von Insomnien angewendet werden.

Zu den klassischerweise bei Schlafstörungen eingesetzten Substanzen gehören die Benzodiazepine mit kurzer, mittlerer und längerer Halbwertszeit sowie die sog. Z-Substanzen, bei denen es sich um Benzodiazepinrezeptoragonisten handelt. Darüber hinaus sind Antihistaminika, Chloralhydrat und Phytotherapeutika laut „Roter Liste" für die Behandlung von Insomnien zugelassen. Sedierende Antidepressiva und niedrig potente sedierende Neuroleptika eignen sich insbesondere zur Therapie von Schlafstörungen bei psychischen Grunderkrankungen, werden seit einigen Jahren auch vermehrt „Off Label" bei reinen primären Insomnien verschrieben.

Benzodiazepinhypnotika

Es besteht kein Zweifel daran, dass diese Substanzen in der Kurzzeitbehandlung (≤ 4 Wochen) der Insomnie effektiv sind; dies ist durch verschiedenste Metaanalysen belegt. Die Probleme dieser Substanzen liegen in ihren unerwünschten Nebenwirkungen wie etwa negativen mnestischen Effekten, Toleranzentwicklung, Reboundinsomnien, nächtlicher Sturzgefahr, Parasomnien (z. B. Schlafwandeln), Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial sowie erhöhter Mortalität bei längerfristiger Einnahme der Substanzen. Für klassische Benzodiazepine liegen keine Studien vor, die die Langzeiteffektivität und Sicherheit dieser Substanzen über Zeiträume von mehr als vier Wochen geprüft und getestet hätten. Generell kommen bei Schlafstörungen nur kurz und mittellang wirkende Benzodiazepine in Betracht (Tab. 2.11.2).

› **Cave:** **Wegen der möglichen Abhängigkeitsentwicklung liegt die Indikation dieser Substanzen ausschließlich in der Kurzzeitbehandlung (< 4 Wochen) insomnischer Störungen.**

Z-Substanzen

Hierbei handelt es sich um die Präparate Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon, die etwa seit zwei Jahrzehnten im Handel erhältlich und inzwischen die weltweit am häufigsten verschriebenen Substanzen bei Insomnien sind. Ursprünglich wurden diese Präparate als Substanzen angekündigt, die mit weitaus niedrigeren Nebenwirkungsrisiken, insbesondere im Hinblick auf Missbrauch und Abhängigkeit, behaftet sind. Die klinische Praxis und entsprechende Untersuchungen haben allerdings auch bei diesen Substanzen ein psychisches und körperliches Abhängigkeitsrisiko, insbesondere im Hinblick auf die Langzeiteinnahme, bestätigt. Für Eszopiclon, das S-Isomer des Zopiclon, liegt inzwischen eine 6-Monats-Studie aus den USA vor, die darauf hinweist, dass eine über diesen Zeitraum effektive Behandlung ohne Reboundinsomnie und Abhängigkeitsprobleme möglich ist. Dies muss jedoch durch weiterführende Studien bestätigt werden, bevor generell eine Langzeittherapie von Insomnien mit Z-Substanzen befürwortet werden kann.

Kognitiv-verhaltenstherapeutische Maßnahmen sind bei Schlafstörungen genauso wirksam wie Medikamente.

Benzodiazepine bei Schlafstörungen **maximal 4 Wochen!**

Sedierende Antidepressiva

In der Behandlung der Insomnie bei depressiven Erkrankungen werden in großem Umfang sedierende Antidepressiva wie etwa Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Trimipramin, Doxepin und Mirtazapin eingesetzt. Diese Praxis ist bislang nur durch wenige randomisierte, plazebokontrollierte Studien bestätigt. Diese Studien ergaben, dass es bei sedierenden Antidepressiva, meist in niedrigerer Dosierung als in der Depressionsbehandlung, zu positiven Effekten

Tab. 2.11.2 Auswahl von Hypnotika und anderen Mitteln zur Behandlung von Insomnien

Substanzname	Übliche Abenddosis (mg)
Imidazopyridine	
› Zolpidem	10
Cyclopyrrolone	
› Zopiclon	7,5
Pyrazolopyrimidine	
› Zaleplon	10
Kurz bis mittellang wirksame Benzodiazepinhypnotika	
› Triazolam	0,125–0,25
› Lormetazepam	1–2
› Brotizolam	0,125–0,25
› Temazepam	10–40
› Nitrazepam	5–10
› Flunitrazepam	0,5–1
Sedierende Antidepressiva	
› Mirtazapin	7,5–15
› Trimipramin	5–50
› Doxepin	5–50
› Amitriptylin	5–50
› Mianserin	5–20
› Trazodon	25–50
Niedrigpotente Neuroleptika	
› Melperon	25–75
› Pipamperon	20–60
› Promethazin	10–50
› Thioridazin	10–50
› Chlorprothixen	10–50
› Levomepromazin	10–50
› Promazin	25–50
› Prothipendyl	20–60
Antihistaminika	
› Diphenhydramin	50–100
› Doxylamin	25–50
Alkoholderivate	
› Chloralhydrat	250–1000
Phytopharmaka	
› Extrakte aus Baldrian, Hopfen, Passionsblume, Melisse, Kawain	Keine genauen Angaben möglich

auf den Schlaf kommt, etwa zu einer einstündigen Zunahme der Schlafzeit. Jedoch muss auch bei diesen Präparaten das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen erwogen werden, etwa kardiovaskulärer, urogenitaler oder gastrointestinaler Art. Die Einnahme dieser Präparate ist zudem häufig mit einer Gewichtszunahme verbunden. Weiterhin ist kritisch zu dieser Substanzklasse anzumerken, dass eine erhebliche Variabilität von Patient zu Patient hinsichtlich der minimalen effektiven Dosis besteht.

Sedierende Antipsychotika

Substanzen wie Risperidon, Haloperidol, Quetiapin, Olanzapin, aber auch Melperon usw. werden schon seit Langem bei geriatrischen Schlafstörungen eingesetzt. Die Präparate haben zwar eine Wirkung auf Schlafstörungen, allerdings ist völlig unklar, ob und in welchem Umfang dies für den Preis von unerwünschten Nebenwirkungen erkauft wird. Reviews von Expertengruppen und Metaanalysen warnen aufgrund einer signifikant erhöhten Mortalität durch die Einnahme von Antipsychotika vor einer unkritischen und unkontrollierten Verschreibung. Kontrollierte Studien bei Patienten mit primären Insomnien fehlen völlig.

Antihistaminika

Präparate, die Diphenhydramin bzw. Doxylamin enthalten und als Schlafmittel verfügbar sind, sind in der Regel ohne Rezept erhältlich und werden von den Patienten in Selbstmedikation verwendet. Die wissenschaftliche Datenbasis für den Einsatz dieser Präparate ist gering und belegt eine Effektivität höchstens für ein bis zwei Nächte.

Alkoholderivate

Das Chloralhydrat ist eines der ältesten Schlafmittel und hat eine lange Tradition. Wissenschaftliche Untersuchungen zu dieser Substanz sind rar und sprechen höchstens dafür, dass eine kurzfristige Effektivität über ein bis drei Nächte besteht.

› **Cave:** Die therapeutische Breite von Chloralhydrat ist gering (Intoxikationsgefahr!), sodass unseres Erachtens auf einen Einsatz des Präparats im ambulanten Setting vollkommen verzichtet werden sollte.

Phytopharmaka

Diese Präparate werden vor allen Dingen im Rahmen der Selbstmedikation in großem Umfang in Deutschland von Patienten eingesetzt. Die Datenlage hinsichtlich der Effektivität ist jedoch nicht zufriedenstellend. Für Baldrian liegen inzwischen mehrere Metaanalysen vor, die alle die schlechte

Datenqualität bestehender Studien und die höchstens leichte Überlegenheit dieser Substanzen gegenüber Plazebo belegen. Hinsichtlich Nebenwirkungen erscheint diese Substanzklasse jedoch unbedenklich zu sein.

Melatonin

Melatonin ist in vielen Ländern weltweit als frei verkäufliches Nahrungsergänzungsmittel erhältlich und wurde vielfach als Wundermittel zur Behandlung von Schlafstörungen und Rhythmusstörungen, z. B. bei Jetlag, angepriesen. Inzwischen ist in Europa ein Melatoninpräparat mit verzögerter Freisetzung zur Behandlung der primären Insomnie im Alter von über 25 Jahren zugelassen und im Handel erhältlich. Bisher vorliegende Studien zu diesem Präparat zeigen nur eine leichte Überlegenheit gegenüber Plazebo.

Fazit

Es gibt eine Vielzahl von Substanzen zur Behandlung insomnischer Störungen. Klassischerweise sind dies die Benzodiazepine und die Benzodiazepinrezeptoragonisten, deren Langzeiteinsatz jedoch nicht durch Studien bestätigt ist und hinsichtlich des Nebenwirkungsrisikos und möglicher Abhängigkeitsentwicklung sehr kritisch gesehen wird.

Sedierende Antidepressiva und Neuroleptika haben sich als Off-Label-Medikation auch in Hinblick auf Langzeittherapien einen großen Stellenwert erarbeitet. Völlig offen ist jedoch, ob die Langzeitbehandlung nicht doch mit erheblichen Risiken für die Patienten verbunden ist.

Schlafhygienische Maßnahmen und kognitiv-verhaltenstherapeutische Techniken gelten durch Studien als abgesichert und der pharmakologischen Behandlung gleichwertig. Insbesondere im Hinblick auf die Langzeiteffektivität sind sie überlegen und zudem ohne Nebenwirkungen.

Literatur

1 Backhaus J, Riemann D. Schlafstörungen. Fortschritte der Psychotherapie. Bd. VII. Hogrefe, Göttingen, 1999
2 Kripke DF, Garfinkel I, Wingard DL. Mortality associated with sleep duration and insomnia. Arch Gen Psychiatry 59 (2002), 131–136
3 Kripke DF. Risks of chronic hypnotic use. In: Lader M, Cardinali DP, Pandi-Perumal SR (eds). Sleep and sleep disorders – a neuropsychopharmacological approach, 141–145, Springer New York, 2006
4 Riemann D, Voderholzer U, Berger M. Nicht-erholsamer Schlaf und Insomnie. Nervenarzt 74 (2003), 456–469
5 Riemann D, Perlis M. The treatments of insomnia. Sleep Medicine Reviews, in press
6 www.dgsm.de. Homepage der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin mit der Möglichkeit zum Herunterladen nützlicher diagnostischer Fragebögen

Melatonin
ist Plazebo nur leicht überlegen.

Peter Engeser

Schmerztherapie

Schmerz ist eine der häufigsten Störungen des Organismus. Man unterscheidet akute und chronische Schmerzen. Eine strukturierte Schmerztherapie hilft, akute Schmerzen zu lindern und einer Chronifizierung vorzubeugen; zur Behandlung chronischer Schmerzen ist ein strukturiertes Vorgehen unerlässlich. Das Stufenschema zur Tumorschmerztherapie der WHO ist ein wichtiges Instrument zur strukturierten Schmerztherapie. Ziele jeder Schmerztherapie sind Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität.

Die Prävalenz von Schmerzen nimmt mit dem Alter kontinuierlich zu.

Schmerz ist ein Leitsymptom in der Praxis und eine der häufigsten Störungen des Organismus im alltäglichen Leben. In der Akutphase hat Schmerz eine wichtige Funktion als Warnzeichen für eine Bedrohung der körperlichen Integrität, in der chronischen Phase verselbstständigt sich dieses Phänomen dann allerdings.

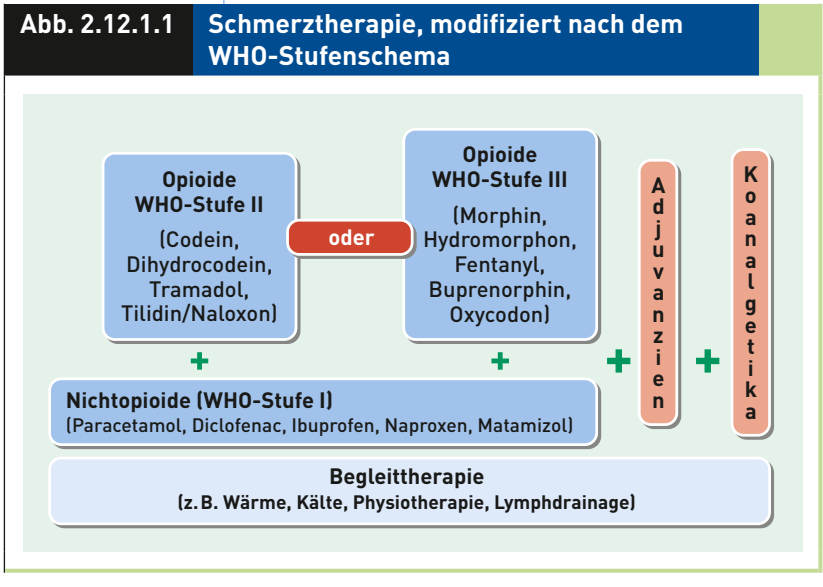
Klassifizierung von Schmerzen nach Verlauf und Pathogenese

In der Definition durch die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes heißt es:

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer echten oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht oder als solches beschrieben wird. Schmerz ist immer subjektiv.“

Schmerzen haben großen Einfluss auf die gesundheitsbedingte Lebensqualität und das Wohlbefinden. Sie sind ein sehr komplexes Problem, das oft stark durch psychische Komponenten beeinflusst wird.

Abb. 2.12.1.1 Schmerztherapie, modifiziert nach dem WHO-Stufenschema



Epidemiologie

Grundsätzlich kann Schmerz an jeder Stelle des Körpers auftreten. Der Gesundheitssurvey von 1998 gibt hierzu einen Überblick. Danach bestehen große geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Grundsätzlich zeigen Frauen unabhängig vom Alter eine höhere Schmerzprävalenz. Bei beiden Geschlechtern nimmt die Häufigkeit von Schmerzen in allen Körperregionen mit dem Alter zu. Nur die Häufigkeit von Kopfschmerzen nimmt mit steigendem Alter ab. Bei Männern stehen Rückenschmerzen (31 %), bei Frauen Kopfschmerzen (36 %) an erster Stelle [1].

Therapie

Schmerz entsteht bei einer Gewebeschädigung durch eine Noxe. Hierdurch werden spezifische Mediatoren freigesetzt, die zu einer Reizung spezieller Nozizeptoren führen. Diese Reizungen werden über afferente Nervenfasern im Bereich des Rückenmarks moduliert und dann zum Gehirn fortgeleitet. Häufig treten im Verlauf einer chronischen Erkrankung und besonders bei Tumorerkrankungen starke Schmerzen auf, die die Patienten sehr belasten und die Lebensqualität erheblich einschränken. Grundsätzlich werden dabei der **nozizeptive** (scharf, stechend, gut lokalisierbar), der **neuropathische** (brennend, einschießend, elektrisierend) und der **zentrale** Schmerz (Thalamusschmerz, Phantomschmerz, Allodynie) unterschieden.

In der Therapie dieser Schmerzzustände sind gemäß WHO-Stufenschema peripher wirksame Analgetika, Nichtopioide und Opioide von zentraler Bedeutung. Darüber hinaus werden weitere Substanzen als Koanalgetika eingesetzt (Abb. 2.12.1.1). Zunächst werden alle Allgemeinmaßnahmen ausgeschöpft. Im Therapieverlauf wird dann Stufe um Stufe gesteigert (eskaliert) oder, sofern möglich, wieder gesenkt (deeskaliert). Bei entsprechender Anamnese kann auch das Überspringen von Stufen gerechtfertigt sein.

Bezogen auf die Applikationsintervalle sind eine Basis- und eine Notfall- oder Rescuetherapie die

wichtigsten Elemente der Therapie schwerer Schmerzzustände. Während es sich bei der Basistherapie um eine Schmerzprophylaxe nach festem Zeitschema handeln sollte, ist die Rescuemedikation eine Bedarfsmedikation bei akuten Schmerzspitzen, die trotz ausreichender Basistherapie auftreten können. Als Rescuemedikation sollte möglichst das gleiche Opioid angewendet werden wie in der Basistherapie. Im Gegensatz zur Basistherapie wird bei der Rescuemedikation aber ein Präparat in schnell freisetzender Galenik gewählt. Bei peroraler Applikation sollte die Rescuemedikation etwa einem Sechstel der Tagesdosis der Basistherapie entsprechen.

Die Empfehlungen der WHO zur Behandlung starker Schmerzen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Wenn möglich

- orale Therapieformen,
- nach festem Zeitplan,
- nach Stufenschema.

Während auf Stufe I ausschließlich Nichtopioide Verwendung finden, werden die Nichtopioide auf Stufe II mit Opioiden geringerer und in Stufe III mit Opioiden höherer pharmakologischer Wirkstärke kombiniert.

Cave:

- Nichtopioide werden also nicht gegen Opioide ausgetauscht, sondern gemeinsam mit ihnen verwendet.
- Opioide der Stufe II dürfen hingegen nicht mit Opioiden der Stufe III kombiniert werden.

Nichtopioidanalgetika (Stufe I)

Schmerzspitzen können trotz ausreichender Basistherapie auftreten.

Während die WHO Acetylsalicylsäure (ASS) als nicht opioides Standardanalgetikum auf der Stufe I des Stufenschemas nennt, wird darauf in Deutschland wegen der Gefahr spontaner Blutungen und der somit deutlich erhöhten Blutungsgefahr bei einer möglichen therapeutischen Intervention sowie aufgrund des erhöhten gastrointestinalen Risikos verzichtet. Stattdessen wird Paracetamol vorgeschlagen (Tab. 2.12.1.1, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [AkdÄ] 2007), das allerdings wegen fehlender antiphlogistischer Wirkung bei Knochen- und Weichteilschmerzen wenig effektiv ist.

Im Gegensatz zu ASS wird Metamizol international wenig verwendet, hat aber in Deutschland nicht zu-

Tab. 2.12.1.1 Auswahl an Analgetika im Rahmen der Stufentherapie (AkdÄ 2007)

Wirkstoff	Tagesdosis (mg)	Wirkdauer (h)	Bei Leberinsuffizienz*	Bei Niereninsuffizienz*
Stufe I nach WHO				
Paracetamol	4–6 x 500–1000	4–6	Meiden	Bei starker Einschränkung eher meiden
Ibuprofen retard	2–3 x 800	4–6	Normale Dosis (lt. Fachinfo aber kontrollieren)	
Naproxen	2x 500	12	Dosisreduktion	
Diclofenac	2x 50–150	12	Dosisreduktion	Dosisreduktion
Metamizol	4–6 x 500–1000	4–6	Dosisreduktion	Dosisreduktion
Stufe II nach WHO				
Dihydrocodein retard	2–3 x 60–180	8–12	Keine Daten	Dosisreduktion
Tramadol retard	2–3 x 100–300	(8–)12	Dosisreduktion	Dosisreduktion
Tilidin/Naloxon	2–3 x 100–200	8–12	Meiden	Normale Dosis
Stufe III nach WHO				
Morphin	6 x 5–500	4	Evtl. Dosisreduktion bei schwerer Leberinsuffizienz	Dosisreduktion
Morphin retard	2–3 x 10–500	8–12		
Morphin ultra retard	1–2 x 20–500	12–24		
Buprenorphin	3–4 x 0,2–1,2	6–8	Keine Daten	Normale Dosis
Buprenorphin TTS	0,8–3,2 (transdermal)	48–96	Keine Daten	Normale Dosis
Fentanyl TTS	0,6–12 (transdermal)	48–72	Lt. Fachinfo Dosisreduktion	Kontrollieren! Alternative erwägen
Oxycodon retard	2–3 x 10–400	8–12	Dosisreduktion	Dosisreduktion
Hydromorphon retard	2–3 x 4–200	8–12	Evtl. Dosisreduktion bei schwerer Leberinsuffizienz	Dosisreduktion

* Für genauere Angaben (z. B. Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Kreatininclearance) bitte die Fachinformationen der einzelnen Präparate beachten.

Tab. 2.12.1.2 Äquivalenzdosen stark wirksamer Opioide, WHO-Stufe III (AkdÄ 2007)

Wirkstoff	Tagesdosis (mg)	Beispiel Tagesdosis	Umrechnungsfaktor auf andere Applikationsformen bzw. Opioide (bezogen auf Morphin)
› Morphin, oral (Referenz)	60	Je nach Retardierung 3 x 20 mg oder 1 x 60 mg	1
› Morphin, rektal	60	6 x 10 mg	1 : 1
› Morphin, s. c.	20–30	6 x 3 (–5) mg	2–3 : 1
› Morphin, i. v.	20–30	20–30 mg per Infusion	2–3 : 1
› Morphin, epidural	6	3 x 2 mg	10 : 1
› Morphin, intrathekal	0,6	3 x 0,2 mg	100 : 1
› Oxycodon, oral	30–40	2 x 20 mg (retardiert)	1,5 : 1
› Hydromorphon, oral	8	2–3 x 4 mg (retardiert)	5 : 1
› Buprenorphin, sublingual	1,2	3 x 0,4 mg	70–100 : 1
› Buprenorphin, transdermal	(0,8–)1,2	(35–)52,5 µg/h für (48–)96 h	70–100 : 1
› Fentanyl, transdermal	0,6	25 µg/h für 48–72 h	100 : 1

letzt aufgrund seiner spasmolytischen Wirkung eine große Bedeutung im Bereich der Palliativmedizin. Einem Survey zufolge werden palliativmedizinisch die meisten Patienten (47 %) mit Metamizol behandelt, wohin gegen nur 42 % Morphin und 28 % Fentanyl erhalten [2].

› **Cave:** **Ausdrücklich wurde von der AkdÄ in Zusammenhang mit Metamizol vor einer anaphylaktischen Reaktion mit Schocksymptomatik bei zu schneller parenteraler Injektion und vor Agranulozytose/Blutbildveränderungen insbesondere bei langer Einnahmedauer gewarnt.**

Patienten, die Opioide erhalten, können auch ASS und Paracetamol auf Rezept bekommen.

Die AkdÄ empfiehlt bei Patienten, bei denen die Notwendigkeit einer NSAR-Behandlung besteht, die gleichzeitige prophylaktische Gabe eines Protonenpumpenhemmers (z. B. Omeprazol 20 mg/Tag) oder von Misoprostol (4 x 200 µg/Tag) [3]. In Zusammenhang mit einer Opioidbehandlung sind gemäß den Arzneimittelrichtlinien auch die nicht verschreibungspflichtigen Analgetika ASS und Paracetamol erstattungsfähig (F16.4, „Gesetzliche Verordnungsausschlüsse bei der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen“). Werden die betreffenden OTC-Arzneimittel auf normalem Rezept verordnet, ist weniger die Diagnose als vielmehr der Hinweis auf das BTM-Rezept bzw. den entsprechenden Abschnitt der Arzneimittelrichtlinien zu vermerken.

Die parenterale Gabe von NSAR bietet für den Patienten keinerlei Vorteile, ist aber mit einem hohen Risiko (anaphylaktischer Schock) verbunden [4].

Bei Migräne wird der zusätzliche Einsatz von Antiemetika empfohlen. Nach Ausschöpfen der Basistherapie werden bei schweren Attacken Triptane mit großem Erfolg verwendet (vgl. Kapitel 2.12.2).

Schwächer wirksame Opioide (Stufe II)

Während die WHO in dieser Stufe insbesondere das Codein benennt, empfiehlt die AkdÄ stattdessen neben Dihydrocodein auch Tramadol oder Tilidin/Naloxon. Die Arzneimittelkommission weicht von der WHO-Empfehlung ab, weil Codein bei kurzer Wirkdauer nur eine vergleichsweise geringe analgetische Wirksamkeit hat und auf dem deutschen Markt Codein als Analgetikum nur in Form von Kombinationen, als Monosubstanz dagegen ausschließlich als Antitussivum zugelassen ist. Das halbsynthetische Dihydrocodein ist dreifach stärker wirksam als Codein und in retardierter Darreichungsform verfügbar.

Stark wirksame Opioide (Stufe III)

Zu den stark wirksamen Opioiden zählen neben Morphin Hydromorphon, Fentanyl, Buprenorphin und Oxycodon (Tab. 2.12.1.2). Vertreter dieser Gruppe unterliegen der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV). Aufgrund der langjährigen Erfahrungen, der hohen Wirksamkeit, der vergleichsweise niedrigen Kosten und des Vorhandenseins diverser Darreichungsformen gilt innerhalb der Opioide der Stufe III Morphin als Leitsubstanz. Morphin ist aufgrund der vergleichsweise kurzen Halbwertszeit gut steuerbar. Es gibt zahlreiche Generikapräparate. Bei reinen µ-Agonisten wie Morphin, Oxycodon, Fentanyl und Hydromorphon führt eine Dosissteigerung zu einer höheren analgetischen Wirkung [3]. Bei Buprenorphin scheint dies hingegen nicht der Fall zu sein („Ceiling Effect“), was sich limitierend auf seine Verwendbarkeit auswirken kann [5]. Die klinische Relevanz ist bis heute allerdings nicht eindeutig geklärt.

Obgleich das Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Obstipation, Übelkeit, Sedierung, Verwirrtheit, Halluzinationen) bei Opioiden im Wesentlichen gleich sein soll, können diese individuell je nach Wirkstoff unterschiedlich ausgeprägt sein. Daher sollte bei Ineffektivität oder intolerablem Umfang der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein Wechsel („Opioid Rotation", „Opioid Switching") in äquipotenter Dosis (Tab. 2.12.1.2) erwogen werden [3, 6–8]. Bei transdermalen Systemen scheint z. B. Obstipation in geringerem Umfang aufzutreten [9]. Als Reserveopioid hat sich L-Polamidon bewährt. Es erfordert allerdings ausreichende Erfahrung in der Handhabung im ambulanten Bereich.

› **Cave:** Bei somatoformen Schmerzen sind Opioide nicht indiziert (vgl. Kapitel 2.15).

Transdermale Opioide (Pflaster)

Nach Möglichkeit sollte wegen der besseren Steuerung stets die perorale Opioidgabe bevorzugt werden. Jedoch ist die transdermale Applikation eine Alternative zur oralen Gabe bei Patienten mit Dysphagie, Schlucklähmung bzw. einem gastrointestinalen Passagehindernis. Manchmal kann auch für Patienten, die mit starker Übelkeit, therapieresistentem Erbrechen oder hartnäckiger Obstipation bei der oralen Morphingabe belastet sind, eine transdermale Applikation notwendig werden, wenn ein stabiler, gleichmäßiger Opioidbedarf besteht. Angesichts der Kosten ist die Indikation für ein transdermales System sorgfältig zu stellen.

Koanalgetika

Häufig können die Schmerzen der Patienten durch die alleinige Gabe von Analgetika nicht ausreichend gelindert werden. Trotz hoher Dosen von peripher und zentral wirksamen Schmerzmitteln empfindet der Betroffene noch starke Schmerzen oder leidet unter starken Nebenwirkungen wie Übelkeit und Appetitlosigkeit oder Müdigkeit auch während des Tages. Daher ist eine genaue Schmerzanalyse zwingend notwendig!

Nozizeptive Schmerzen sprechen meist sehr gut auf Opioide an, neuropathische und zentrale Schmerzen dagegen können häufig durch Analgetika oder nicht steroidale Antirheumatika allein nicht ausreichend gelindert werden [10]. Daher ist es oft notwendig, weitere Medikamente aus völlig anderen Substanzgruppen in die Schmerztherapie einzubeziehen. Hierdurch kommt es oft zu einer entscheidenden Verbesserung der Lebensqualität und häufig auch zu einer Reduktion der benötigten Opioidmenge. Bei fast 40 % der Patienten im Terminalstadium werden weitere Medikamente zur Schmerztherapie eingesetzt [11]. Diese Medikamentengruppen werden als Koanalgetika bezeichnet, obwohl sie ursprünglich nicht zur Schmerztherapie zugelassen sind. Koanalgetika können auf jeder Stufe des WHO-Stufenplans zur Analgetikatherapie ergänzt werden (Abb. 2.12.1.1). Ihr Einsatz orientiert sich nur an der Art des Schmerzes (Tab. 2.12.1.3).

In der Schmerztherapie sind Antidepressiva, Antikonvulsiva, Glukokortikosteroide und Bisphosphonate erprobt und in ihrer Wirksamkeit gesichert. Weniger häufig werden hingegen Spasmolytika, Muskelrelaxanzien und Lokalanästhetika als Koanalgetika eingesetzt. Aber auch deren Wirksamkeit ist gut belegt. Vereinzelt werden auch Baclofen, Clonidin und Ketamin bei therapieresistenten Schmerzen verwendet.

Die orale Gabe sollte wegen der besseren Steuerung wenn möglich stets bevorzugt werden.

Antidepressiva

Schon seit langer Zeit werden nicht selektive Monoamin-Rückaufnahmeinhibitoren (NSMRI, trizyklische Antidepressiva) in niedriger, nicht antidepressiver Dosierung eingesetzt. Unabhängig von der psychotropen Wirkung haben diese Substanzen einen analgetischen Effekt. Besonders bei neuropathischen Schmerzen vom brennenden Typ können diese Antidepressiva sehr nützlich sein. Die Wirksamkeit wurde in mehreren randomisierten Studien nachgewiesen. Die Verträglichkeit ist in den niedrigen Dosierungen im Allgemeinen sehr gut. Die Wirksamkeit ist vor allem für Amitriptylin im Dosisbereich von 10–25 mg zur Nacht belegt. Es gibt keine hinreichende Evidenz für eine Wirksamkeit selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) [12]. Nur bei der diabetischen Polyneuropathie kann bei Therapieversagen alternativ Duloxetin eingesetzt werden [18]. Unerwünschte Wirkungen der Antidepressiva sind besonders Mundtrockenheit, Herzrhythmusstörungen, Obstipation und Miktionsstörungen sowie eine deutliche Sedierung. Diese unerwünschten Wirkungen können auch durch Opioide ausgelöst werden und können sich gegenseitig verstärken.

Als Koanalgetika werden besonders Antidepressiva, Antikonvulsiva und Glukokortikoide eingesetzt.

Antikonvulsiva

Die Wirksamkeit der Antikonvulsiva bei stechenden, einschießenden, häufig anfallsartig auftretenden Schmerzen ist gut belegt. Hintergrund ist einerseits die membranstabilisierende Wirkung und anderseits die Blockade von bestimmten Synapsen. Schon lange ist die Wirksamkeit von Carbamazepin bei Trigeminusneuralgie bekannt und wird therapeutisch ge-

Tab. 2.12.1.3 Koanalgetika – Wirkstoffe zur Therapie neuropathischer Schmerzen oder Schmerzen durch Nervenkompression (AkdÄ 2007)

Wirksstoffgruppe	Wirkstoff	Startdosis (mg/Tag)	Höchstdosis (mg/Tag)
NSMRI (Nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer): bei neuropathischen Schmerzen	› Amitriptylin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75
	› Doxepin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75
	› Clomipramin	2 x 10 (tagsüber)	selten > 75
	› Imipramin	2 x 10 (tagsüber)	selten > 75
Antikonvulsiva: bei neuropathischen Schmerzen	› Carbamazepin	100–200 (ggf. retard)	1200–1800
	› Phenytoin	100–200	400, Blutspiegelkontrolle (10–20 mg/l)
	› Clonazepam*	0,5–2 (zur Nacht)	4–8
	› Gabapentin	3 x 100	2400–3600
	› Pregabalin	2–3 x 50	600
Glukokortikosteroide: bei Nervenkompression, Hirndruck	› Dexamethason	Initialdosis: 8–24, möglichst nach wenigen Tagen schrittweise reduzieren	Erhaltungsdosis: 0,5–4

* **Cave: Off-Label-Anwendung** (keine Zulassung für die Schmerzbehandlung)

Glukokortikoide sind bei Schmerzen in den großen Nervenplexus und bei Knochen- und Kapselschmerzen hilfreich.

nutzt. Die wichtigsten Vertreter der Antiepileptika, die in der Schmerztherapie eingesetzt werden, sind Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, Phenytoin und Clonazepam. Diese Substanzen werden einschleichend bis zur Höchstmenge bzw. bis zum Erreichen einer guten Wirksamkeit dosiert. Die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt dieser Substanzen kann dabei häufig einige Tage bis Wochen betragen. Die Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen ist vergleichbar, eine Überlegenheit der neueren Medikamente ist bisher nicht belegt. Wichtigste unerwünschte Wirkungen sind Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Sedierung und besonders bei älteren Patienten gefährliche Gangstörungen mit Ataxie.

› **Cave: Wegen der blutbild- und leberschädigenden Wirkungen von Antikonvulsiva sind regelmäßige Laborkontrollen notwendig.**

Glukokortikosteroide

Glukokortikoide werden in der Schmerztherapie sehr häufig zusätzlich zu den klassischen Analgetika eingesetzt. Sie besitzen zwar keinen direkten analgetischen Effekt, haben aber eine stark ausgeprägte antiödematöse, antiphlogistische sowie die Nervenmembran stabilisierende Wirkung. Daher werden Steroide besonders bei Schmerzen im Bereich des Rückens eingesetzt, die durch eine tumorbedingte Kompression der großen Nervenbahnen (z. B. Plexus sacralis) ausgelöst werden. Zur Behandlung von Schmerzen in der Palliativmedizin wird im Gegensatz zur inneren Medizin weniger das Prednison, sondern nahezu ausschließlich Dexamethason in einem Dosisbereich von 2–32 mg/Tag verwendet. Hierfür gibt allerdings keine rationale Begründung. Besonders bei Schmerzen im Bereich der großen Nervenplexus können Steroide sehr segensreich verwendet werden; bei Knochen- oder Kapselschmerzen sind sie ebenfalls häufig indiziert [13].

Bisphosphonate

Bisphosphonate inhibieren die Aktivität der Osteoklasten und reduzieren hierdurch den Knochenabbau bei metastatischen Prozessen im Skelettsystem. Besonders für Clodronat und Pamidronat gibt es zahlreiche Studien zur schmerzstillenden Wirkung [14, 15]. Auch bei multimorbiden, älteren Patienten mit Knochenschmerzen aufgrund einer fortgeschrittenen Osteoporose können Bisphosphonate zur Behandlung erfolgreich eingesetzt werden. Die verschiedenen Substanzen sind in ihrer Wirksamkeit vergleichbar. Zu beachten ist, dass die Wirkung der Bisphosphonate häufig erst nach einigen Wochen eintritt (vgl. Kapitel 2.6.3).

Adjuvanzien

Starke Opioide erfordern immer die Gabe von Adjuvanzien wie Antiemetika und Laxanzien.

Die Therapie mit starken Analgetika wird durch deren Nebenwirkungen begrenzt. Daher ist die ausreichende Kontrolle von Übelkeit, Erbrechen und Obstipation schon frühzeitig vor dem Auftreten eine sehr wichtige Aufgabe und eine Bedingung für deren Gelingen. Hierdurch wird das Vertrauen in den Therapeuten und in die Therapie gestärkt und der Patient vor unangenehmen (Übelkeit), bisweilen auch gefährlichen (Ileus) Nebenwirkungen bewahrt.

Typische Adjuvanzien sind Antiemetika und Laxanzien (Tab. 2.12.1.5). Mittel der Wahl zur Behandlung des opiatinduzierten Erbrechens sind Neuroleptika

Schmerzen bei Herpes Zoster

Bei **Herpes Zoster** kommt es häufig zu starken lanzinierenden radikulären Schmerzen mit Allodynie, die erheblich chronifizieren können. Die Lebensqualität der Patienten kann erheblich beeinträchtigt werden. Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit dem Alter und beträgt bei 80-Jährigen 5–10/1000 [16].
Das Varizella-Zoster-Virus persistiert nach der primären Infektion über Jahre und Jahrzehnte in den Spinalganglien. Im Falle einer verminderten körpereigenen Abwehr kommt es zum Ausbruch der Erkrankung mit dem typischen halbseitigen, meist auf ein Dermatom begrenzten Exanthem mit typischen in Gruppen stehenden Effloreszenzen. Am häufigsten wird der thorakale Körperabschnitt befallen. Gefürchtet ist der Befall des ersten Trigeminusastes mit Befall des Auges. Dabei kommt es häufig zu erheblichen Beeinträchtigungen des Sehvermögens. Bei Befall des N. facialis kann das Hörvermögen empfindlich eingeschränkt werden.
Die **Diagnose** des Herpes Zoster wird meist klinisch gestellt. In seltenen unklaren Fällen kann ein labortechnischer Virusnachweis notwendig werden. Häufig geht dem Exanthem ein Prodromalstadium mit Abgeschlagenheit und Schwäche voraus. Der stechende, einschießende, manchmal auch brennende neuropathische Schmerz ist ein Leitsymptom und kann dem Exanthem ebenfalls ein bis drei Tage vorausgehen.
Symptomatisch wird **lokal** entweder eine austrocknende Therapie mit Zink-Schüttelmixtur oder besonders im Gesichtsbereich eine antiseptische Behandlung mit Polyvidon-Jod-Lösung empfohlen. Das Exanthem sollte trocken und sauber gehalten werden.
Zur **analgetischen Therapie** eignen sich im Akutstadium sämtliche peripher wirksamen Analgetika oder nicht steroidalen Antirheumatika. Bei stärkeren Schmerzen kann auch die Kombination mit Codein oder retardierten Opioiden notwendig werden.
Zur **spezifischen antiviralen Therapie** werden die Virustatika Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir und Brivudin empfohlen (siehe Tab. 2.12.1.4). Mittel der Wahl ist unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten Aciclovir.
Die systemische Therapie sollte möglichst frühzeitig einsetzen. Gefürchtet ist eine schwerwiegende postherpetische Neuralgie (PHN), die Wochen, Monate und mitunter auch mehrere Jahre anhalten kann [17]. Bei einem Beginn innerhalb von 72 Stunden werden Intensität und Dauer der akuten Erkrankung gemildert und die Häufigkeit dieser Neuralgie reduziert. Ein Zoster ophthalmicus muss immer systemisch therapiert werden.
Die zusätzliche Gabe von **Prednisolon** zur antiviralen Behandlung verbessert darüber hinaus das therapeutische Ergebnis der akuten Erkrankung. Die Steroidtherapie hat aber keinen Einfluss auf die Entwicklung einer schmerzhaften Neuralgie.
Wie bei anderen chronischen neuropathischen Schmerzen können **trizyklische Antidepressiva** den Verlauf der Schmerzerkrankung günstig beeinflussen. Einerseits kann der akute Schmerz gemildert werden, andererseits wird auch die Häufigkeit der postherpetischen Neuralgie vermindert.
Folgende Risikofaktoren für das Auftreten einer PHN sind bekannt:

- **Alter > 50 Jahre,**
- **weibliches Geschlecht,**
- **Anwesenheit von Prodromi,**
- **ausgeprägtes Exanthem,**
- **ausgeprägtes Schmerzerleben (VAS > 5),**
- **Virämie.**

Besonders wenn einschießende, elektrisierende Schmerzen bestehen, können **Antikonvulsiva** eingesetzt werden. Gabapentin in einer zu titrierenden Dosis im Bereich von 900–3600 mg/Tag kann die Schmerzen deutlich lindern. In therapierefraktären Fällen kann auch der Einsatz von Pregabalin in einer Dosis von 150–600 mg täglich erwogen werden.
Der Stellenwert der **Opioide** bei chronifizierten neuropathischen Schmerzen ist umstritten. Dennoch kann nach der Datenlage Oxycodon (60 mg täglich) und Morphin (120 mg täglich) in retardierter Form ebenso wie Tramadol (300–600 mg täglich) den Schmerz günstig beeinflussen und somit empfohlen werden.
Eine wirksame **lokale Behandlung** können alternativ oder ergänzend zur systemischen Therapie Lidocainpflaster oder Capsaicincreme sein.

Tab. 2.12.1.4 Therapie bei Herpes-Zoster-Schmerzen/postherpetischer Neuralgie (PHN)

Substanz	Dosierung	Behandlungsdauer	Kommentar
Aciclovir	800 mg fünfmal täglich	7–10 Tage	Reduziert den akuten Schmerz und die Entwicklung der PHN
Famciclovir	250–500 mg dreimal täglich	7–10 Tage	Reduziert den akuten Schmerz und die Entwicklung der PHN
Valaciclovir	1000 mg dreimal täglich	7–10 Tage	Reduziert den akuten Schmerz und die Entwicklung der PHN
Brivudin	125 mg einmal täglich	7 Tage	Reduziert den akuten Schmerz und die Entwicklung der PHN
Prednisolon	60 mg täglich, ausschleichen	21 Tage	Schmerzreduktion nur akut
Amitriptylin	25 mg täglich	3 Monate	Reduktion der Entwicklung einer PHN. **Cave: ältere Patienten!**

Tab. 2.12.1.5 Adjuvanzien – Stufenschema Antiemetika

Stufe	Substanz	Dosierung/24 h	Intervall	Bemerkung
1	Metoclopramid oder Dimenhydrinat oder Haloperidol	40–60 mg 100–150 mg 2,5–10 mg	3–4 x täglich 3 x täglich 4 x täglich	Kombination mit 4–16 mg Dexamethason möglich
2	Haloperidol plus Dimenhydrinat	10 mg 150 mg	3 x täglich	
3	plus Levomepromazin	5–10 mg	abends	Starke Sedierung
4	plus Ondansetron oder Granisetron oder Tropisetron	12–24 mg 2 mg 5 mg	2 x täglich 1 x täglich 1 x täglich	

vom Butyrophenontyp. Diese Substanzen werden – ähnlich wie Antidepressiva als Koanalgetika – in sehr niedriger Dosierung eingesetzt. Die am häufigsten verwendeten Substanzen sind Haloperidol und Levomepromazin. Darüber hinaus werden in der Basistherapie Metoclopramid und Dimenhydrinat erfolgreich eingesetzt. Bei Therapieresistenz kann ein Versuch mit 5-HT3-Antagonisten („Setrone“) durchgeführt werden.

Ballaststoffreiche Kost, reichliche Flüssigkeitszufuhr und Bewegung sind zur Aufrechterhaltung einer geregelten Darmfunktion sehr hilfreich. Allerdings reichen diese allgemeinen Maßnahmen bei einer Opioidtherapie allein nicht aus.

› **Cave:** **Die opioidinduzierte Obstipation muss schon von Beginn einer Opioidtherapie an medikamentös beeinflusst werden.**

Opioide
immer zusammen mit einem Laxans verordnen!

Laxanzien
sind in diesem Fall erstattungsfähig.

Regelmäßig sollte daher vorbeugend ein Laxans zusammen mit dem Opioid auf dem Rezept verordnet werden. Als Basistherapie stehen Macrogol (15–40 g/Tag) und Lactulose (10–30 g/Tag) zur Verfügung. Bei fehlender Wirksamkeit können Natriumpicosulfat, Bisacodyl oder Sennaalkaloide zum Einsatz kommen. Wichtigste unerwünschte Wirkungen all dieser Substanzen sind Blähungen, kolikartige Schmerzen und Flatulenz. Weiterhin kann Paraffin als Gleitmittel bei hartnäckiger Verstopfung verwendet werden. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, können Suppositorien, Klysmen oder hohe Einläufe notwendig werden. Als letzte Maßnahme ist bei starkem Kotstau ggf. eine manuelle Ausräumung nötig.

Therapiekontrolle

Zur Einstellung und während der Therapie ist kontinuierlich – zunächst täglich – eine Kontrolle der Schmerzintensität indiziert. In Abhängigkeit von den kognitiven Fähigkeiten des Patienten eignen sich zur Erfassung der Schmerzintensität die „Visuelle Analogskala“ (VAS), die „Nummerische Ranking-Skala“ (NRS) und die „Verbale Rangskala“ (VRS).

Fazit

Eine gute Schmerzanalyse ist für eine suffiziente Schmerztherapie unerlässlich. Wichtig ist die Unterscheidung von akuten und chronischen sowie nozizeptiven, neuropathischen und zentralen Schmerzen. Es gibt eine Fülle von therapeutischen Möglichkeiten, die bei richtiger Anwendung meistens zu einer deutlichen Schmerzlinderung führen. Sehr viele Patienten mit chronischen Schmerzen benötigen aber neben einer suffizienten Pharmakotherapie weitere therapeutische Interventionen wie aktivierende Maßnahmen, Physiotherapie, psychosoziale Hilfen oder psychotherapeutische Verfahren.

Literaturverzeichnis

1 Bellach B-M, Ellert U, Radoschewski M. Epidemiologie des Schmerzes – Ergebnisse des Bundesgesundheitssurveys 1998. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 43 (2000), 424–431
2 Nauck F, Ostgathe C, Klaschik E et al. Drugs in palliative care: results from a representative survey in Germany. Palliat Med 18 (2004), 100–107
3 AkdÄ. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. Arzneiverordnung in der Praxis 34 (2007), Sonderheft 1, 3. Aufl
4 AkdÄ. Anaphylaktische Schockreaktionen nach parenteraler Gabe von Diclofenac. Deutsches Ärzteblatt 92 (1995), A71
5 Skaer TL. Transdermal opioids for cancer pain. Health Qual Life Outcomes 4 (2006), 24
6 Freye E, Latasch L. Development of opioid tolerance – molecular mechanisms and clinical consequences. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 38 (2003), 14–26
7 Estfan B, Le Grand SB, Walsh D et al. Opioid rotation in cancer patients: pros and cons. Oncology (Williston Park) 19 (2005), 516–518
8 Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev 3 (2004), CD004847
9 Staats PS, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. South Med J 97 (2004), 129–134
10 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 118 (2005), 289–305
11 Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 63 (1995), 65–76
12 Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 3 (2005), CD005454
13 Grond S, Radbruch L, Meuser T et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. Pain 79 (1999), 15–20
14 Paterson A, Powles T, Kanis J. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. Journal of clinical Oncology 11 (1993), 59–65
15 ThibaudD, Leyvraz S, von Fliedner V. Treatmnet of bone metastases from breast cancer and myeloma with pamidronate. European Journal of Cancer 27 (1991), 37–41
16 Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. J R Coll Gen Pract 25 (1975), 571–575
17 Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. N Engl J Med 347 (2002), 340–346
18 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 116 (2005), 109–118

Hans-Christoph Diener

Migräne/Kopfschmerzen

Kopfschmerzen gehören zu den am häufigsten bei niedergelassenen Allgemeinmedizinern und Internisten geklagten Beschwerden. Am häufigsten ist der episodische Spannungskopfschmerz (60–70 %), gefolgt von der Migräne (12 %) und den chronischen Kopfschmerzen (3 %, chronischer Spannungskopfschmerz, medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen).

Die Migräne ist eine Kopfschmerzerkrankung, die mit Attacken einhergeht. Während akuter Migräneattacken besteht ein meist halbseitiger, pulsierendpochender Kopfschmerz, der bei körperlicher Aktivität zunimmt und begleitet ist von Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu und Lärmempfindlichkeit. Die Attacken können zwischen 4 und 72 Stunden anhalten. Bei der Migräne mit Aura kommt es vor oder während der Kopfschmerzphase zu sich langsam entwickelnden neurologischen Ausfällen wie Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen oder Sprachstörungen.

Therapie der Migräneattacke

Mittelschwere Migräneattacken werden bevorzugt mit **Analgetika** behandelt. Belegt ist die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Metamizol und Paracetamol sowie für die Kombination ASS plus Paracetamol plus Koffein (Tab. 2.12.2.1). Analgetika sollten bevorzugt in löslicher Form als Brausetablette, Granulat oder Schmelztablette verabreicht werden. Bei Erbrechen wird Paracetamol als Suppositorium gegeben. Bei unzureichender Wirksamkeit können Analgetika mit prokinetischen Antiemetika wie Metoclopramid (10–20 mg) oder Domperidon (20–30 mg) kombiniert werden.

Migräneattacken, die auf Analgetika nicht ansprechen, oder schwere Migräneattacken sollten mit einem **Triptan** behandelt werden (Tab. 2.12.2.2). Triptane sind generell wirksamer als Mutterkornalkaloide und bei Nonrespondern für Analgetika auch wirksamer als die Letzteren. Die einzelnen Triptane unterscheiden sich in ihrem Wirkeintritt, der Wirksamkeit und der Wirkdauer. Sie stehen in verschiedener Galenik zur Verfügung (Tab. 2.12.2.2).

Bei lang anhaltenden Migräneattacken kann es nach Ablauf der Wirkdauer einer wirksamen Triptandosis zum Wiederauftreten der Kopfschmerzen kommen („Headache Recurrence"); diese können dann mit einem nicht steroidalen Antirheumatikum oder mit einer erneuten Gabe eines Triptans behandelt werden. Schwerwiegende lebensbedrohliche vaskuläre Ereignisse sind extrem selten. Ein Triptan (Naratriptan) ist auch als OTC-Präparat rezeptfrei erhältlich.

› **Cave:** **Kontraindikationen für Triptane sind alle vaskulären Erkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit, Alter unter zwölf Jahren sowie Leber- und Nierenschäden, ferner die Kombination mit Ergotalkaloiden, MAO-Hemmern oder anderen Triptanen.**

Mutterkornalkaloide spielen heute in der Behandlung von Migräneattacken fast keine Rolle mehr. Dies liegt an ihrer gegenüber Triptanen unterlegenen Wirksamkeit und an den vermehrten Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen.

Ist die erste Dosis
eines Triptans unwirksam geblieben, darf es nicht erneut gegeben werden.

Tab. 2.12.2.1 Analgetika zur Behandlung akuter Migräneattacken [5]

Substanz	Dosierung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
› Acetylsalicylsäure (ASS) › ASS-Lysinat	1000 mg 1000 mg i. v.	Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungsstörungen	Magen-Darm-Ulzera, hämorrhagische Diathese, Schwangerschaft Monate 1–3 und 7–9
› Ibuprofen	200–600 mg	Wie ASS, Ödeme	Wie ASS (Blutungsneigung geringer), Niereninsuffizienz, Lupus erythematodes
› Naproxen	500–1000 mg	Wie Ibuprofen	Wie Ibuprofen
› Diclofenac	50–100 mg	Wie Ibuprofen	Wie Ibuprofen
› Metamizol	500–1000 mg	Allergische Reaktion, Blutbildveränderungen	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
› Paracetamol	1000 mg	Leberschäden	Leberschäden, Niereninsuffizienz
› ASS + Paracetamol + Koffein	2 x 250 + 200 + 50 mg	Siehe ASS und Paracetamol	Siehe ASS und Paracetamol

Tab. 2.12.2.2 Triptane zur Therapie akuter Migräneattacken [5]

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen
› Sumatriptan	50–100 mg p. o. 25 mg Supp. 10–20 mg Nasenspray	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl
	6 mg s. c. (Autoinjektor)	Lokalreaktion an der Injektionsstelle
› Zolmitriptan	2,5–5 mg p. o. 2,5–5 mg Schmelztablette 5 mg Nasenspray	Wie Sumatriptan
› Naratriptan*	2,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan
› Rizatriptan	10 mg p. o. oder als Schmelztablette	Wie Sumatriptan
› Almotriptan	12,5 mg p. o.	Geringer als Sumatriptan
› Eletriptan**	20, 40 mg p. o.	Wie Sumatriptan
› Frovatriptan	2,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan

* Naratriptan ist auch rezeptfrei als OTC-Präparat erhältlich.
** Bei Unwirksamkeit von 40 mg können auch 80 mg Eletriptan auf einmal gegeben werden.

› **Cave:** Bei Ergotaminmissbrauch kommt es nicht nur zu Dauerkopfschmerzen, sondern es können auch lebensbedrohliche vaskuläre Ereignisse eintreten.

Prophylaxe der Migräne

Migräneprophylaxe: Medikamente immer mit nicht medikamentösen Verfahren kombinieren!

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei besonderem Leidensdruck und Einschränkung der Lebensqualität. Dies gilt für häufige Migräneattacken und Attacken mit ausgeprägten Beschwerden und neurologischen Ausfällen. Die Indikation besteht auch, wenn die Attackenfrequenz zunimmt und bei häufiger Einnahme der Akuttherapie die Entwicklung einer chronischen Migräne droht. Substanzen mit guter Evidenzlage sind in Tab. 2.12.2.3 gelistet.

Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker Metoprolol und Propranolol, der Kalziumantagonist Flunarizin und das Antikonvulsivum Topiramat. Valproinsäure ist ebenfalls wirksam, unterliegt im Moment aber noch der **Off-Label-Regelung**.

Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol, das nicht steroidale Antirheumatikum Naproxen, ASS, Magnesium in Kombination mit Vitamin B_2, Coenzym Q10, Pestwurz, Mutterkraut und Amitriptylin. Betablocker und Antikonvulsiva müssen grundsätzlich langsam einschleichend dosiert werden. Dabei müssen potenzielle Nebenwirkungen und Komorbiditäten beachtet werden. So sind Betablocker kontraindiziert bei Asthma bronchiale, orthostatischer Dysregulation, bei Psoriasis und bei bestehenden Depressionen. Topiramat kann zu ausgeprägten kognitiven Störungen führen und muss dann abgesetzt werden. Unter Valproinsäure sind die häufigsten Nebenwirkungen progrediente Gewichtszunahme, Haarausfall und Tremor. Flunarizin ist kontraindiziert bei Depressionen und familiärer Häufung eines Parkinsonsyndroms.
Die empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich zum Teil von denen bei anderen Indikationen. So ist die Dosierung der Antikonvulsiva niedriger als bei der Behandlung der Epilepsie und die Dosis von Amitriptylin (25–75 mg) niedriger als bei der Behandlung von Depressionen.

Unwirksam in der Migräneprophylaxe sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die Antikonvulsiva Primidon, Oxcarbazepin und Carbamazepin, ferner Neuroleptika, Lithium, Gestagene und Östrogene, Diuretika und Dopaminagonisten. Botulinumtoxin ist für die episodische Migräne unwirksam, möglicherweise aber bei chronischer Migräne wirksam.

› **Cave:** Während der Schwangerschaft sind alle Migräneprophylaktika außer Metoprolol und Magnesium kontraindiziert.

Eine Migräneprophylaxe kann die Häufigkeit der Migränetage um 50 % oder mehr verringern. Wenn dies der Fall ist, sollte die Prophylaxe über sechs bis zwölf Monate durchgeführt werden und dann ausschleichend beendet werden, um den Spontanverlauf der Migräne beurteilen zu können. Stellt sich nach drei Monaten kein Therapieerfolg ein, sollte die Prophylaxe beendet und mit einem anderen Medikament fortgeführt werden.
Bei der Migräneprophylaxe ist es besonders wichtig, die medikamentöse Therapie durch nicht medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie wie progressive Muskelrelaxation und Stressbewältigungstraining sowie Ausdauersport zu ergänzen.
Im nicht medikamentösen Bereich ist Akupunktur genauso wirksam wie Scheinakupunktur. Unwirksam bei Migräne sind Homöopathie, chiropraktische Therapie, Manualtherapie, Neuraltherapie, autogenes Training, Ozontherapie, Fußreflexzonenmassage, Magnetfeldbehandlung, Reizströme, Aufbissschienen, Entfernung von Amalgamfüllungen, Psychophonie, Darmspülungen, Sanierung von Pilzinfektionen des Darms und die Korrugatorchirurgie.

Tab. 2.12.2.3 Substanzen zur Migräneprophylaxe mit guter Evidenzlage [5, 10]

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen**
› Metoprolol › Propranolol › Bisoprolol	50–200 mg 40–240 mg 5–10 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, gastrointestinale Beschwerden, Impotenz	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
› Flunarizin	5–10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: Gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Tremor, Parkinsonoid	A: Fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: M. Parkinson in der Familie
› Topiramat	25–100 mg	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom
› Valproinsäure › **Cave:** Off-Label-Use!	500–600 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme, S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Alkoholmissbrauch, polyzystische Ovarien

* Nebenwirkungen gegliedert in H = häufig; G = gelegentlich; S = selten;
** Kontraindikationen gegliedert in A = absolut, R = relativ

Spannungskopfschmerzen

Der episodische Spannungskopfschmerz wird mit einfachen Analgetika behandelt (siehe Migräneattacke). Chronische Spannungskopfschmerzen werden mit trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin oder Imipramin behandelt, wobei für Amitriptylin die Dosierungen initial bei 10–25 mg liegen und bis zur Enddosis von 75 mg in retardierter Form zur Nacht gesteigert werden. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind unwirksam. Die medikamentöse Therapie muss durch verhaltenstherapeutische Ansätze wie progressive Muskelrelaxation und Ausdauersport ergänzt werden.

Medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen

Die häufige oder regelmäßige Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln kann zu einer Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit und letztendlich zu einem täglichen Kopfschmerz führen, der beim Übergebrauch von Migränemitteln in Form von täglichen Migräneattacken auftritt und beim Übergebrauch von Schmerzmitteln phänomenologisch einem chronischen Spannungskopfschmerz mit dumpf-drückenden holokraniellen Schmerzen ähnelt.

Therapie der Wahl ist hier der Medikamentenentzug, der entweder ambulant oder tagesklinisch durchgeführt werden kann (vgl. Kapitel 2.15). Vor oder während des Entzugs wird dann eine am primären Kopfschmerz orientierte Prophylaxe begonnen. Am wichtigsten ist hier die Vorbeugung, d.h. die Einleitung einer strukturierten interdisziplinären Prophylaxe bei Überschreiten der kritischen Grenze von 15 Kopfschmerztagen pro Monat.

Fazit

Für die Behandlung von akuten Kopfschmerzereignissen sind Medikamente unabdingbar. Für die Behandlung von Migräneattacken sind die Triptane bei sehr guter Verträglichkeit am besten wirksam. Bei häufigen Kopfschmerzen muss eine medikamentöse und nicht medikamentöse Prophylaxe eingeleitet werden.

Häufige Einnahme

von Schmerz- und Migränemitteln kann Dauerkopfschmerzen verursachen.

Literatur

1 Diener HC. Kopfschmerzen. Thieme, Stuttgart, 2003
2 Limmroth V, Diener H. Kopf- und Gesichtsschmerzen. Schattauer, Stuttgart, 2006
3 Göbel H. Die Kopfschmerzen. Springer, Berlin, 2003
4 May A, Diener HC, Sandor P, Woeber C, Lampl C, Straube A, Peikert A, Pfaffenrath V. Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen. In: Kommission Leitlinien der DGN, Diener HC, Putzki N et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 556–561. Thieme, Stuttgart, 2008
5 Diener HC, Fritsche G, Obermann M, Limmroth V, May A, Pfaffenrath V, Sandor P, Wessely P, Kropp P, Straube A, Evers S, Malzacher V, Meier U. Therapie der Migräne. In: Kommission Leitlinien der DGN, Diener HC, Putzki N et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 579–595. Thieme, Stuttgart, 2008
6 Straube A, Sommer C, Diener HC, Sandor P, Lampl C, Arnold G, May A, Soyka D, Straube A, Pfaffenrath V. Therapie des Spannungskopfschmerzes und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. In: Kommission Leitlinien der DGN, Diener HC, Putzki N et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 600–608. Thieme, Stuttgart, 2008
7 May A, Diener HC, Kopfschmerzpatienten im klinischen Alltag. Wann ist eine apparative Zusatzuntersuchung indiziert? Schmerz 21 (2007), 43–48
8 Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. Lancet Neurology 3 (2004), 475–483
9 Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby P. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 358 (2001), 1668–1675
10 Schürks M, Diener HC, Goadsby PG. Update on the prophylaxis of migraine. Current Treatment Options Neurology 10 (2008), 20–29

Tom Bschor

Depressive Störungen

Depressionen werden noch immer zu selten diagnostiziert und oft inadäquat behandelt. Zugleich hat sich die Zahl der in Deutschland verordneten Tagesdosen von Antidepressiva von 1995 bis 2007 nahezu verdreifacht, sodass neben die Diskussion um eine Unterversorgung inzwischen auch die Sorge vor einer möglichen Übermedikalisierung auch leichter oder zum Lebensalltag gehörender Verstimmungen getreten ist. Dieses Kapitel informiert über Indikation, Auswahl, Dosierung, Behandlungsdauer und erforderliche Therapiekontrollen für Antidepressiva.

Bei leichten Depressionen kann zunächst „aktiv-beobachtend" abgewartet werden.

Depressive Erkrankungen haben eine Lebenszeitprävalenz von 10–18 %. Besonders häufig sind sie in Allgemeinarztpraxen, wo diese Diagnose aber nur bei einem Teil der Patienten gestellt wird, weil das Erscheinungsbild vielfältig ist und von den Patienten häufig somatische Beschwerden in den Vordergrund gerückt werden. Das Erkennen und Diagnostizieren depressiver Störungen wurde kürzlich andernorts dargestellt [1]. Wichtig für die Frage, ob eine antidepressive Pharmakotherapie indiziert ist, ist die Einteilung depressiver Störungen in leicht, mittelgradig und schwer (Tab. 2.13.1).

Die Depressionsbehandlung gliedert sich in Akuttherapie, Erhaltungstherapie und prophylaktische Therapie.

Therapieziele

Die Depressionsbehandlung gliedert sich typischerweise in drei Abschnitte. Ziel der **Akuttherapie** ist die (weitgehende) Remission der depressiven Symptomatik. Wegen des hohen Risikos eines raschen Rezidivs schließt sich hieran obligat eine etwa sechsmonatige **Erhaltungstherapie** an, in der die zur Remission führende Behandlung unverändert fortgesetzt wird. Bei einem rezidivierenden Krankheitsverlauf ist in Abhängigkeit von der individuellen Rezidivwahrscheinlichkeit eine **prophylaktische Therapie** indiziert.

Basismaßnahmen

Die Basis der Depressionsbehandlung ist das empathisch-verstehende ärztliche Gespräch in einem stabilen therapeutischen Bündnis [2]. Zur Vermittlung von Zuversicht sollten die Behandelbarkeit und die gute Prognose von Depressionen betont werden. Der Patient sollte sich mit seinen Sorgen ernst genommen fühlen und von Schuld- sowie Insuffizienzgefühlen entlastet werden. Während akut erkrankte Patienten zumeist unter dem Hinweis auf die Krankhaftigkeit einer Depression aufgefordert werden müssen, von Alltagspflichten zurückzutreten und z. B. arbeitsunfähig geschrieben werden sollten, ist bei chronifizierten Verläufen eine schrittweise Aktivierung, Förderung von Eigenverantwortung und Rückkehr in das alltägliche Leben sinnvoll.
Integraler Bestandteil der Therapie mit Antidepressiva ist die Aufklärung der Patienten über die Wirkung, die Wirklatenz, die Notwendigkeit der sich anschließenden Erhaltungstherapie sowie mögliche Nebenwirkungen. Typische Vorbehalte, die ausgeräumt werden sollten, sind unbegründete Ängste vor Abhängigkeit oder Persönlichkeitsveränderungen durch Antidepressiva.

Pharmakotherapie

Da Depressionen eine relevante Spontanremissionsrate haben, kann insbesondere bei leichteren Depressionen in Absprache mit dem Patienten für zwei bis vier Wochen zunächst ein aktiv beobachtendes Abwarten („Watchful Waiting") vereinbart werden [3]. Bei leichten und mittelgradigen Depressionen wird monotherapeutisch mit einer Pharmako- oder Psychotherapie begonnen, je nach Verfügbarkeit und Patientenpräferenz. Bei schweren, rezidivierenden oder chronifizierten Depressionen sowie bei älteren Patienten hat sich eine primäre Kombination beider Verfahren als günstig erwiesen.

Empfohlene Substanzen

Basis der medikamentösen Depressionsbehandlung sind Antidepressiva, von denen in Deutschland rund 30 Wirkstoffe zugelassen sind [4]. Sie werden in verschiedene Gruppen eingeteilt (Tab. 2.13.2). Dennoch besitzen sie viele Ähnlichkeiten, insbesondere eine vergleichbare Nonresponderquote von 30–50 %, eine klinische Wirklatenz von drei bis vier Wochen und als zentrales Wirkprinzip überwiegend eine Erhöhung der intrasynaptischen Serotonin- und/oder Noradrenalinkonzentration im ZNS. Die Auswahl eines Antidepressivums richtet sich daher neben den

spezifischen positiven oder negativen Vorerfahrungen des Patienten mit einer Substanz zumeist nach dem Nebenwirkungsprofil (Tab. 2.13.2). Die sedierende Komponente einiger Antidepressiva kann je nach klinischem Bild erwünscht oder unerwünscht sein.

Die Wirksamkeit eines Antidepressivums kann nur beurteilt werden, wenn es über einen Zeitraum, der mindestens der Wirklatenz entspricht (drei bis vier Wochen), in mindestens der minimal effektiven Dosis gegeben wurde (Standarddosis, siehe Tab. 2.13.2). Bei einigen Antidepressiva sind eine niedrigere Startdosis und ein schrittweises Aufdosieren erforderlich (Tab. 2.13.2). Lediglich bei älteren Patienten kann eine Dosis unterhalb der Standarddosis bereits wirksam und zur Vermeidung von Komplikationen auch indiziert sein. In der Erhaltungstherapie soll die Dosis nicht verringert werden.

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen

Die Nebenwirkungen unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Antidepressivagruppen. Während sie bei den MAO-Hemmern, SSRIs und SNRIs im Wesentlichen durch den Wirkmechanismus selbst bedingt sind, resultieren sie bei den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva zusätzlich daraus, dass diese aufgrund ihrer Unspezifität weitere Neurotransmitter beeinflussen. Die Nebenwirkungen im Einzelnen sind in Tab. 2.13.2 aufgeführt, auf besonders zu achtende Risiken wird weiter unten hingewiesen.

SSRIs werden aufgrund der eher geringen Nebenwirkungsrate und weil sie (bis auf Escitalopram) generisch verfügbar sind, häufig verordnet.

› **Cave:** Zu achten ist bei SSRIs jedoch einerseits auf die mögliche Induktion von innerer und motorischer Unruhe sowie andererseits darauf, dass die SSRIs Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin ein erhebliches Hemmpotenzial auf Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems haben und dadurch die Wirkung zahlreicher anderer Pharmaka teilweise gefährlich verstärken. Citalopram und Sertralin sind diesbezüglich unbedenklicher. Fluoxetin ist außerdem mit einer Halbwertszeit von über einer Woche sehr schlecht zu steuern.

Alle SSRIs hemmen die Thrombozytenfunktion und erhöhen daher die Blutungsneigung.

Therapiekontrollen

In den ersten vier Wochen der Akuttherapie ist eine mindestens wöchentliche Kontaktaufnahme mit dem Patienten angeraten, bei der die Verträglichkeit überprüft und auf mögliche Bedenken des Patienten eingegangen werden sollte. Nach Ablauf der Wirklatenz von drei bis vier Wochen muss der Therapieerfolg evaluiert und davon die Fortführung der Behandlung abhängig gemacht werden (siehe unten: Behandlungsdauer/gestuftes Vorgehen).

Tab. 2.13.1 Schweregrad depressiver Episoden nach ICD-10

Hauptsymptome	› gedrückte depressive Stimmung › Interessenverlust, Freudlosigkeit › Antriebsmangel › erhöhte Ermüdbarkeit
Zusatzsymptome	› verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit › vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen › Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit › negative und pessimistische Zukunftsperspektiven › Suizidgedanken/-handlungen › Schlafstörungen › verminderter Appetit
Leicht	**2** Hauptsymptome + **2** Zusatzsymptome
Mittelgradig	**2** Hauptsymptome + **3 bis 4** Zusatzsymptome
Schwer	**3** Hauptsymptome + **mindestens 2** Zusatzsymptome

Bei den verschiedenen Antidepressivagruppen sind unterschiedliche Kontrollen angeraten:

› **Vor Beginn der Pharmakotherapie:**
- **Blutbild und Transaminasen, bei trizyklischen Antidepressiva (TZAs) auch EKG;**
- **bei TZAs und SNRIs Blutdruckkontrolle;**

› **im Behandlungsverlauf nach zwei bis vier Wochen, nach drei Monaten und alle sechs Monate:**
- **Blutbild und Transaminasen;**
- **bei TZAs und SNRIs Blutdruck- und EKG-Kontrollen, zusätzlich nach Dosiserhöhungen;**
- **bei SSRIs Elektrolytkontrolle wegen der Gefahr einer Hyponatriämie.**

Die zahlreichen Antidepressiva haben viele klinische Gemeinsamkeiten ...

Unter Vorbehalt/nicht empfohlene Substanzen

Benzodiazepine haben keine eigenständige antidepressive Wirksamkeit, können aber bei akuten Depressionen mit ausgeprägter Angst, innerer Unruhe oder Schlafstörungen bei Beachtung der Risiken und Gegenanzeigen (siehe Kapitel 2.15) für einen Zeitraum von maximal 14 bis 28 Tagen indiziert sein.

... aber deutliche Unterschiede im **Nebenwirkungsspektrum.**

Neuere und ältere Neuroleptika sind aufgrund nicht nachgewiesener antidepressiver Wirksamkeit nicht als Monotherapeutikum bei Depressionen geeignet. Dies gilt auch für Injektionen von Fluspirilen.

Johanniskrautpräparate als wichtigste Vertreter der Phytotherapeutika in diesem Zusammenhang sind weit verbreitet, die Wirksamkeit ist jedoch allenfalls für leichte und mittelschwere Depressionen belegt.

› **Cave:** Johanniskrautpräparate enthalten über 400 Einzelstoffe in höchst unterschiedlicher Zusam-

Tab. 2.13.2 Antidepressiva

Substanz	Startdosis (mg/d)	Standarddosis (mg/d)	Hochdosis[1] (mg/d)	Nebenwirkungen: Sedierung, Gewichtszunahme	anticholinerg[2]	Übelkeit	Schlafstörungen	Dysorthostase
Trizyklika								
› Amitriptylin	25–50	150	300	+++	+++	o	o	+++
› Clomipramin	25–50	150	300	+	+++	o	(+)	+++
› Desipramin	25–50	150	300	(+)	+	o	(+)	++
› Doxepin	25–50	150	300	+++	++	o	o	+++
› Imipramin	25–50	150	300	+	++	o	(+)	+++
› Lofepramin	25–50	150	300	+	++	o	(+)	++
› Nortriptylin	25–50	150	300	+	+	o	o	++
› Trimipramin	25–50	150	300	+++	++	o	o	+++
› Dibenzepin	120–240	240–480	720	+	+	o	o	++
› Opipramol	25–50	150	300	++	++	+	o	+
Tetrazyklikum								
› Maprotilin	25–50	150	300	++	++	o	o	++
MAO-Hemmer								
irreversibel:								
› Tranylcypromin	10	30	80	(+)	(+)	(+)	+	+
Tyraminarme Diät erforderlich; Gefahr eines Serotoninsyndroms bei Kombination mit oder unzureichendem Sicherheitsabstand zu serotonergen Pharmaka								
reversibel:								
› Moclobemid	150	300–600	900	(+)	(+)	(+)	+	o
SSRIs								
› Citalopram	20	20–40		(+)	(+)	+	+	o
› Fluoxetin	20	20–40		(+)	(+)	+	+	o
› Paroxetin	20	20–40		(+)	(+)	+	+	o
› Escitalopram	10	10–20		(+)	(+)	+	+	o
› Fluvoxamin	50	50–150		(+)	(+)	+	+	o
› Sertralin	50	50–150		(+)	(+)	+	+	o
SNRIs								
› Venlafaxin	75	150–225	375	(+)	o	+	+	o
› Duloxetin	60	60	120	(+)	o	+	(+)	o
Autorezeptorblocker								
› Mianserin	30	60–120	180	+++	(+)	o	o	+
› Mirtazapin	15	15–45	80	+++	+	o	o	(+)
Andere								
› Trazodon	50–100	200–400	600	+++	o	+	o	+++
› Bupropion	150	150–300	450	o	o	(+)	+++	o
› Reboxetin	8	8	10	o	+	(+)	++	(+)

[1] Hochdosis erfordert engmaschigere und gegebenenfalls stationäre Überwachung; mit einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen muss gerechnet werden; bei einigen Substanzen wird in Hochdosistherapie die zulässige Tageshöchstdosis überschritten.

[2] Anticholinerge Wirkungen: z. B. Mundtrockenheit, Obstipation, Akkommodationsstörung, Harnverhalt, Delir

Die SSRIs Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin haben ein klinisch relevantes Interaktionspotenzial.

Auch Johanniskrautpräparate haben ein hohes Interaktionspotenzial.

mensetzung, was Vorhersagen über Wirkungen und Nebenwirkungen kaum möglich macht. Zu wenig beachtet wird das erhebliche Interaktionspotenzial: Johanniskraut kann als Induktor von Isoenzymen des Cytochrom-P450-Systems zu einer relevanten Wirkabschwächung zahlreicher Pharmaka führen wie oraler Kontrazeptiva, Antikoagulanzien, Digoxin, Theophyllin, anderer Antidepressiva, Ciclosporin (drohender Transplantatverlust!) und antiretroviraler Medikamente.

Vorsichtsmaßnahmen/Warnhinweise

Suizidalität ist ein zentrales Symptom depressiver Episoden. 3–15 % der depressiv Erkrankten sterben durch Selbsttötung. Suizidalität sollte immer, im Behandlungsverlauf auch wiederholt, aktiv angesprochen werden. Die stabile Arzt-Patienten-Beziehung ist der wirksamste protektive Faktor; dennoch sollte bei Suizidalität der Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie eingeschaltet werden. Engmaschige, konkret vereinbarte Kontakte (wann?, wo?) sind unerlässlich. Mit vielen Patienten kann bis zum nächsten Kontakt im Sinne eines „Antisuizidpakts" ein Aufschub suizidaler Handlungen vereinbart werden. Im Zweifel sollte die Entscheidung für eine stationäre Einweisung – nötigenfalls auch ohne Zustimmung des Patienten nach dem Landesgesetz für psychisch Kranke – erfolgen. Notfallmedikation bei akuter Suizidalität sind Benzodiazepine.

- **Cave:** Trizyklische Antidepressiva bergen besondere Gefahren:
  - Wegen ihrer anticholinergen Begleitwirkungen sollten sie gemieden werden bei Prostatahyperplasie, Glaukom, kognitiven Beeinträchtigungen oder Demenz, Obstipation oder Komedikation mit anderen anticholinerg wirksamen Substanzen.
  - Wegen ihrer möglichen Beeinträchtigung der kardialen Reizleitung sollte sie bei kardial vorerkrankten Patienten nicht verordnet werden.
  - Wegen ihrer höheren Toxizität bei Überdosierung sollten sie bei suizidalen und kognitiv beeinträchtigten Patienten (Gefahr der akzidentellen Überdosierung) gemieden werden.

Behandlungsdauer/gestuftes Vorgehen

Die Pharmakotherapie der Depression gestaltet sich grundsätzlich gestuft, wobei sich die Dauer der Behandlungsstufe an der Wirklatenz (zumeist etwa drei bis vier Wochen unter mindestens Standarddosierung) orientiert und am Ende jeder Stufe eine sorgfältige Evaluation des Behandlungserfolgs vorgenommen wird. Hierfür ist es erforderlich, die Ausgangssymptomatik gut zu dokumentieren.

Bei Response (und Verträglichkeit) wird die Behandlung mit dem Ziel der vollständigen Remission fortgesetzt und darüber hinaus für weitere sechs Monate der Erhaltungstherapie in unveränderter Dosierung weitergeführt (siehe oben). Ist der Patient bereits mehrfach an depressiven Episoden erkrankt, kann eine Dauermedikation mit einem Antidepressivum zur Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

3–15 % der depressiv Erkrankten **sterben durch Suizid!**

Spezielle Maßnahmen

Bei Nonresponse sollte nach Ablauf der Wirklatenz die Pharmakostrategie geändert werden [5]. Häufigstes Vorgehen ist der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum. Dies sollte aufgrund der geschilderten Ähnlichkeiten der verfügbaren Antidepressiva und wegen des Fehlens systematischer Belege für den Nutzen dieses Vorgehens [6] auf die Aneinanderreihung von zwei, maximal drei verschiedenen Antidepressiva begrenzt bleiben.

Eine weitere sinnvolle Therapiemöglichkeit im Rahmen eines derartigen gestuften Vorgehens ist eine Hochdosisbehandlung mit trizyklischen Antidepressiva, Tranylcypromin oder SNRIs (vgl. Tab. 2.13.2). Für SSRIs dagegen ist dieser Ansatz nicht sinnvoll, weil keine relevante Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht [7]. Bei Hochdosisbehandlung ist mit einer Zunahme unerwünschter Wirkungen zu rechnen – engmaschigere Kontakte mit dem Patienten sind daher erforderlich.

Da für trizyklische Antidepressiva und Venlafaxin gute Kenntnisse über den Zusammenhang von klinischer Wirkung und Serumspiegel bestehen, entspricht es bei Nonrespondern einem rationalen Vorgehen, den Serumspiegel zu bestimmen und die Dosis gegebenenfalls zu adaptieren (weitere Information: [8]).

Jede Behandlungsstufe dauert mindestens drei bis vier Wochen unter mindestens Standarddosierung.

Die Lithiumaugmentation ist ein in plazebokontrollierten Studien sehr gut belegtes Verfahren bei Therapieresistenz auf eine Antidepressiva-Monotherapie. Durch die zusätzliche Lithiumgabe kann oft noch ein Ansprechen in der Akuttherapie erreicht werden. Die Lithiumtherapie sollte aber hierin erfahrenen Ärzten vorbehalten bleiben.

Eine Überweisung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie ist bei wiederholter Nonresponse auf pharmakologische Strategien indiziert.

Randomisierte Vergleichsuntersuchungen haben gezeigt, dass ein solches gestuftes Vorgehen (antidepressive Stufenpläne/Therapiealgorithmen) zu einem häufigeren sowie schnelleren Überwinden der Depression unter Verbrauch von weniger Pharmaka führt [9].

Begleitende Maßnahmen

Der Appell, „sich zusammenzureißen“ ist nicht hilfreich.

Angehörige sind häufig überfordert und reagieren mit Vorwürfen, Bagatellisierungen oder Appellen, „sich zusammenzureißen“. Dieses zwar verständliche, aber nicht hilfreiche Verhalten unterstreicht die Notwendigkeit, auch die Angehörigen aufzuklären und für eine Mitwirkung an der Gesundung des Patienten zu gewinnen.

Die Schlafentzugsbehandlung (Wachtherapie) ist das einzige Depressionsbehandlungsverfahren mit Sofortwirkung. Es ist prinzipiell auch ambulant durchführbar und besteht in dem ersatzlosen Verzicht auf den Schlaf einer Nacht. Auch kurze Nickerchen müssen vermieden werden. Die stimmungsaufhellende Wirkung tritt am nächsten Vormittag ein, hält in der Regel aber nur ein bis zwei Tage an.

Die Wirksamkeit der mit speziellen Geräten durchzuführenden Lichttherapie ist nur bei sogenannten Winterdepressionen (Seasonal Affective Disorder, SAD) eindeutig belegt. Der Aufenthalt im Freien an sonnigen Tagen kann eine Lichttherapie ersetzen.

Noch unzureichend untersucht, aber vermutlich gut antidepressiv wirksam ist körperliche Aktivität wie z. B. aerobes Ausdauertraining.

Kosten-Nutzen-Erwägungen

Nicht generische Substanzen haben keine Vorteile!

Die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmer und – mit Ausnahme von Escitalopram – alle SSRIs sind inzwischen generisch und damit zu akzeptablen Therapiekosten verfügbar. Die deutlich teureren Antidepressiva aus der Gruppe der SNRIs sowie Bupropion weisen keine höhere Remissionsrate, keinen schnelleren Wirkeintritt und keine generell bessere Verträglichkeit auf, sodass sie nicht Antidepressiva der ersten Wahl sind. Ein konsequentes Vorgehen nach einem antidepressiven Stufenplan zeigte in randomisierten Studien im Vergleich zur Behandlung nach freier Arztentscheidung, dass die Patienten schneller und unter Einsatz von weniger Pharmaka eine Remission erreichten, sodass dieses Vorgehen auch wirtschaftliche Vorteile beinhaltet.

Fazit

Die pharmakologische Behandlung einer Depression ist bei mittelgradigen und schweren Episoden indiziert; bei leichten Depressionen kann in Absprache mit dem Patienten für zwei bis vier Wochen zunächst eine aktiv-beobachtende Strategie vertreten werden. Basis der Pharmakotherapie ist das empathisch-verstehende ärztliche Gespräch im Rahmen eines stabilen therapeutischen Bündnisses. Zentrale Medikamentengruppe sind die Antidepressiva mit zirka 30 zugelassenen Substanzen, die sich aber in Wirksamkeit und Wirklatenz kaum unterscheiden, weshalb sich die Auswahl häufig am Nebenwirkungsprofil orientiert.

Entscheidend für einen Therapieerfolg ist ein systematischer Einsatz von Antidepressiva, bei dem mindestens die Standarddosis verabreicht und nach Ablauf der Wirklatenz nach einer eingehenden Evaluation des Behandlungserfolgs über einen Wechsel oder aber die Fortführung der medikamentösen Strategie entschieden wird. Bei einer derartigen systematischen Anwendung der verfügbaren Behandlungsoptionen haben Depressionen eine gute Prognose.

Literatur

1 Rudolf S, Bermejo I, Schweiger U, Hohagen F, Härter M. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik depressiver Störungen. Dtsch Arztebl 103 (2006), A1754-1762 (online frei zugänglich unter: http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=51893)

2 Bschor T, Adli M. Therapie depressiver Erkrankungen. CME-zertifizierte Fortbildung. Deutsches Ärzteblatt 105 (2008), 782–792 (online frei zugänglich unter: http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=62259)

3 AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen) 33 (2006), Sonderheft 1 (online frei zugänglich unter: http://www.akdae.de/35/10/67-Depression-2006-2Auflage.pdf)

4 Bschor T (Hrsg). Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie. Kohlhammer, Stuttgart, 2008

5 Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Janeiro R de, Möller HJ, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Psychopharmakotherapie 15 (2008), 239–264

6 Bschor T, Baethge C. Wechsel des Antidepressivums. In: Bschor T (Hrsg). Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie – somatische Therapieverfahren – Psychotherapie, 48–56. Kohlhammer, Stuttgart, 2008

7 Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 255 (2005), 387–400

8 www.agnp.de → Arbeitsgruppen → AG Therapeutisches Drug Monitoring

9 Adli M, Bauer M, Rush AJ. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. Biol Psychiatry 59 (2006), 1029–1038

Borwin Bandelow, Kirsten Engel, Dirk Wedekind

Angststörungen

Menschen mit einer Angststörung werden häufig in Hausarztpraxen behandelt, wobei sich am häufigsten Patienten mit einer Panikstörung (mit oder ohne Agoraphobie) vorstellen. Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über die medikamentöse Behandlung der wichtigsten Angststörungen.

Gemäß ICD-10 werden folgende Angststörungen unterschieden:

- Panikstörung F41.0,
- Agoraphobie F40.0 (ohne Panikstörung: 40.00; mit Panikstörung: F40.01),
- generalisierte Angststörung F41.1,
- soziale Phobie F40.1 und
- spezifische (isolierte) Phobie F40.2.

Verfügbare Medikamente

Im Folgenden werden die bei den verschiedenen Angststörungen angewendeten Medikamentengruppen (Tab. 1.14.1) besprochen. Die Empfehlungen basieren auf Konsensusrichtlinien von Angstexperten [1]. Auch für diejenigen Medikamente in der Tabelle, die in Deutschland für die Behandlung von Angststörungen nicht zugelassen sind, ist die Wirksamkeit durch klinische Studien belegt. Sie können dann verwendet werden („Off Label"), wenn zugelassene Medikamente nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden.

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Die Wirksamkeit der SSRIs bei Angststörungen (Panikstörung, generalisierte Angststörung, soziale Angststörung und spezifische Phobie) wurde in zahlreichen kontrollierten Studien nachgewiesen. Unruhe, Nervosität, Zunahme der Angstsymptomatik und Schlaflosigkeit in den ersten Tagen oder Wochen der Behandlung können die Adhärenz mindern. Durch eine niedrige Anfangsdosis kann dies vermieden werden. Die Medikamente sollten morgens oder mittags gegeben werden. Sexuelle Dysfunktionen können bei Langzeitbehandlungen ein Problem sein. Absetzphänomene wurden beobachtet, haben aber nicht das Ausmaß der Entzugssyndrome bei Benzodiazepinen. Insgesamt haben SSRIs ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Wie bei allen Antidepressiva kann die Wirkung erst mit einer Latenz von zwei bis vier Wochen (in manchen Fällen auch mehr) eintreten. Während der ersten zwei Wochen treten manche Nebenwirkungen verstärkt auf.

Selektive Serotonin-/Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRIs)

Der SNRI Venlafaxin wird bei generalisierter und sozialer Angststörung sowie Panikstörung eingesetzt. Der SNRI Duloxetin ist bei generalisierter Angststörung wirksam. Das Nebenwirkungsprofil entspricht weitestgehend dem der SSRIs. Zu Beginn der Be-

Die Wirkung von Antidepressiva setzt oft erst mit einer Latenz von zwei bis vier Wochen ein.

Tab. 2.14.1 Therapie bei Angststörungen nach [1]

Diagnose		Behandlung	Beispiele	Empf. Dosis für Erwachsene (mg)
Panikstörung	1. Wahl	SSRI, z. B.	Citalopram* Escitalopram* Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin* Sertralin	20–60 10–20 20–40 100–300 20–40 50–150
		SNRI	Venlafaxin*	75–225
		TZA, z. B.	Clomipramin* Imipramin	75–250 75–250
		Benzodiazepine, z. B.	Alprazolam*	1,5–8
Generalisierte Angststörung	1. Wahl	SSRI, z. B.	Escitalopram* Paroxetin*	10–20 20–50
		SNRI	Duloxetin* Venlafaxin*	60–120 75–225
		Kalziummodulator	Pregabalin*	150–600
		TZA, z. B.	Imipramin	75–200
		Azapiron	Buspiron*	15–60
		Trizyklisches Anxiolytikum	Opipramol*	50–150
		Benzodiazepine, z. B.	Diazepam*	5–15
Soziale Angststörung	1. Wahl	SSRI, z. B.	Escitalopram* Fluvoxamin Paroxetin* Sertralin Citalopram	10–20 100–300 20–50 50–150 20–60
		SNRI	Venlafaxin*	75–225
		RIMA	Moclobemid*	300–600

*Vom BfArM für diese Indikation zugelassen

handlung können Nebenwirkungen wie Übelkeit, Unruhe oder Schlaflosigkeit auftreten und die Adhärenz beeinträchtigen. Bei Hypertonie ist unter höherer Dosierung auf den Blutdruck zu achten.

Pregabalin

Der Kalziummodulator Pregabalin ist bei generalisierter Angststörung wirksam. Die Wirkung tritt deutlich schneller ein als bei Antidepressiva. Zu den Nebenwirkungen gehören Sedierung und Schwindel.

Trizyklische Antidepressiva (TZAs)

Die Wirksamkeit der TZAs Imipramin und Clomipramin bei der Panikstörung sowie bei der generalisierten Angststörung ist gut belegt. Bei der sozialen Angststörung sind TZAs dagegen nicht hinreichend untersucht.

Besonders zu Beginn der Behandlung kann die Adhärenz durch Nebeneffekte wie gesteigerte Angst oder anticholinerge Nebenwirkungen (u.a. Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Sedierung, sexuelle Funktionsstörungen, Verlängerung der Reaktionszeiten) beeinträchtigt werden. Eine Gewichtszunahme kann in der Langzeitbehandlung problematisch werden. Insgesamt sind Nebenwirkungen bei TZAs häufiger als bei moderneren Antidepressiva wie SSRIs oder SNRIs; SSRIs und SNRIs sollten daher in der Regel zuerst versucht werden. Die Medikamente werden langsam aufdosiert bis zu einer Dosis, die auch bei Depressionen verwendet wird.

Typische Neuroleptika wie Fluspirilen sollten bei Angststörungen nicht mehr eingesetzt werden.

Reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase A (RIMA) Moclobemid

Der reversible Inhibitor der Monoaminoxidase A (RIMA) Moclobemid wird bei der sozialen Angststörung eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil ist als günstig zu beurteilen. Um Überstimulierung und Schlaflosigkeit zu vermeiden, sollte das Medikament morgens oder mittags gegeben werden.

5-HT_{1A}-Agonist Buspiron

Der 5-HT_{1A}-Agonist Buspiron ist bei der generalisierten Angststörung wirksam. Als Nebenwirkungen treten Schwindel, Sedierung, Kopfschmerzen, Nervosität oder Erregung auf.

Betablocker und Johanniskraut: Wirksamkeit bei Angststörungen ist nicht belegt.

Benzodiazepine

Die Wirksamkeit der Benzodiazepine bei Angststörungen wurde in zahlreichen kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen. Die anxiolytische Wirkung tritt sofort nach oraler oder parenteraler Applikation ein. Im Gegensatz zu Antidepressiva führen Benzodiazepine bei Beginn der Behandlung nicht zu Unruhe. Benzodiazepine können zusätzlich gegeben werden, um die Wirklatenz von Antidepressiva in den ersten Wochen nach Beginn der Medikation zu überbrücken.

› **Cave:** Unter Benzodiazepinen kann es u. a. zu Sedierung, Schwindel und verlängerter Reaktionszeit kommen. Kognitive Funktionen und Fahrtüchtigkeit können beeinträchtigt werden. Bereits nach wenigen Wochen Therapie mit Benzodiazepinen können nach dem Absetzen Reboundphänomene auftreten. Nach längerfristiger Behandlung (vier bis acht Monate) kann sich bei etwa einem Drittel der Patienten eine Abhängigkeit entwickeln, wobei echte Toleranzphänomene eher selten sind. Daher erfordert die Behandlung mit Benzodiazepinen eine Nutzen-Risiko-Abwägung. Patienten mit Benzodiazepinabhängigkeit oder anderen Suchterkrankungen in der Anamnese sollte man nicht damit behandeln (vgl. Kapitel 2.15).

Neuroleptika

Früher wurden in Deutschland typische Neuroleptika wie Fluspirilen häufig bei Angststörungen eingesetzt; davon ist man angesichts der Verfügbarkeit alternativer Behandlungsmöglichkeiten abgekommen. In der jüngsten Zeit zeigte sich allerdings die Wirksamkeit des atypischen Neuroleptikums Quetiapin in kontrollierten Studien. Die Wirkung entsprach darin den SSRIs, sodass diese Behandlung in Zukunft eine Alternative sein könnte (Quetiapin in dieser Indikation noch nicht zugelassen). Die Dosierung ist mit 50–300 mg/Tag bei der generalisierten Angststörung deutlich niedriger als bei der Schizophreniebehandlung. Ein Vorteil ist der raschere Wirkeintritt.

Andere Medikamente

Das trizyklische Anxiolytikum Opipramol wird bei der generalisierten Angststörung verwendet. Antihistaminika wie Hydroxyzin waren bei der generalisierten Angststörung wirksam; sie werden aber meist nur in der kurzfristigen Behandlung von Angstzuständen eingesetzt.

Betablocker werden bei Angststörungen nicht selten verschrieben, obwohl in plazebokontrollierten Doppelblindstudien keine Wirkung gezeigt wurde. Auch Johanniskrautextrakte und andere Phytopharmaka werden hier oft verordnet, ohne dass dies durch ausreichende klinische Studien abgesichert ist. In Tab. 2.14.2 sind Hinweise zur Therapie in der Praxis zusammengefasst. Die Wirksamkeit von SSRIs, SNRIs und Benzodiazepinen konnte in Langzeitstudien über sechs bis zwölf Monate bestätigt werden.

Tab. 2.14.2 Angstbehandlung: häufig gestellte Fragen

Frage	Antwort
Wie kann die Adhärenz erhöht werden?	Durch Aufklärung der Patienten über den verspäteten Wirkungseintritt der Antidepressiva und die zu Beginn auftretenden Nebenwirkungen (wie z. B. Unruhe oder Schlaflosigkeit).
Wann tritt die Wirkung ein?	Bei den Antidepressiva und Buspiron nach zwei bis vier Wochen oder später, bei den Benzodiazepinen und Pregabalin früher. Nach einer zwei- bis dreimonatigen Behandlung wird oft eine deutliche oder komplette Symptomreduktion erreicht.
Kann das Medikament nach Eintreten der Remission abgesetzt werden?	Nach Experten-Konsensuskonferenzen wird eine Behandlung über mindestens zwölf Monate empfohlen, um Rückfälle zu vermeiden.
Sind Dauerschäden nach jahrelanger Behandlung mit Antidepressiva bekannt?	Es liegen keine Hinweise zu langfristigen Nebenwirkungen der Antidepressiva vor.
Welche Dosierungen werden in der Erhaltungstherapie verwendet?	Zu den SSRIs/SNRIs gibt es keine Studienergebnisse, die dafür sprechen, dass die Erhaltungstherapie in einer niedrigeren Dosis als in der Akuttherapie durchgeführt werden sollte. Nach vorläufigen Daten kann die TZA-Therapie dagegen in halbierter Dosis fortgeführt werden.
Wann sollte ein Medikament frühestens wegen Wirkungslosigkeit abgesetzt werden?	Nach vier bis sechs Wochen.
Wie sollte man vorgehen, wenn nach vier bis sechs Wochen nur eine Teilresponse eintritt?	Dosis erhöhen, weitere vier bis sechs Wochen behandeln.
Welche Therapieoptionen gibt es für therapieresistente Fälle?	› Umsetzen von einem SSRI auf einen anderen › Umsetzen von SSRI auf SNRI oder umgekehrt › Umsetzen auf Pregabalin › Umsetzen auf TZA › Umsetzen auf Benzodiazepine, Moclobemid, Tranylcypromin, Mirtazapin, Hydroxyzin oder Opipramol › Umsetzen auf bisher nur in vorläufigen Studien untersuchte Medikamente: Reboxetin oder Quetiapin **Cave:** (Off-Label-Einsatz)
Können Angstmedikamente kombiniert werden?	In den ersten Wochen einer Antidepressivatherapie können zusätzlich Benzodiazepine gegeben werden. Ansonsten ist eine Monotherapie grundsätzlich vorzuziehen; Kombinationen sind nur in therapieresistenten bzw. schweren Fällen anzuraten.
Muss eine medikamentöse Therapie vor Beginn einer Verhaltenstherapie abgesetzt werden?	Eine Verschlechterung der Wirkung einer Verhaltenstherapie konnte in Studien nicht gezeigt werden; im Gegenteil – die Kombination ist in den meisten Fällen wirksamer als eine Monotherapie.

Nicht pharmakologische Maßnahmen

Die medikamentöse Therapie sollte stets von intensiver Zuwendung und Unterstützung begleitet werden. Stützende Gespräche, die das gesamte psychosoziale Umfeld des Patienten einbeziehen, und psychoedukative Maßnahmen, die aus einer ausführlichen Aufklärung über die Ursprünge der Erkrankung und die Wirkmechanismen der Therapie sowie aus Ratschlägen zum Umgang mit ängstlichem Vermeidungsverhalten bestehen, sichern den Therapieerfolg.

Patienten mit länger anhaltenden und schwer verlaufenden Angsterkrankungen sollten eine professionelle psychotherapeutische Behandlung erhalten. Die Anwendung verhaltenstherapeutischer Verfahren bei Angststörungen ist durch randomisierte kontrollierte Untersuchungen gut belegt. So ist zum Beispiel eine Expositionstherapie bei spezifischer Phobie, Agoraphobie und Sozialphobie sehr wirksam. Metanalysen ergaben, dass die Kombination medikamentöser und verhaltenstherapeutischer Maßnahmen Vorteile gegenüber den jeweiligen Monotherapien hat.

Bei Panikstörungen kann Sport (regelmäßiges Joggen) die Symptomatik bessern.

Fazit

Antidepressiva aus der Gruppe der SSRIs oder SNRIs sind Mittel der ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung der Angststörungen, bei generalisierten Angststörungen zusätzlich der Kalziumkanalmodulator Pregabalin. Die Kombination psychotherapeutischer und psychopharmakologischer Verfahren kann in den meisten Fällen empfohlen werden.

Länger anhaltende und schwere Angsterkrankungen erfordern eine professionelle psychotherapeutische Behandlung.

Literatur

1 Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. World J Biol Psychiatry 9 (2008), 248–312

Tom Bschor

Abhängigkeitserkrankungen, Medikamentenabhängigkeit

Etwa 4–5 % der häufig verordneten Arzneimittel haben ein eigenständiges Abhängigkeitspotenzial. Bei fast allen der geschätzten 1,5 Millionen Medikamentenabhängigen in Deutschland begann die Abhängigkeit mit einer ärztlichen Verordnung und wird überwiegend durch Folgeverordnungen aufrechterhalten. Dieses Kapitel informiert über den richtigen Umgang mit Medikamenten mit Abhängigkeitspotenzial sowie die Behandlung medikamentenabhängiger Patienten.

Fast immer steht am Anfang einer Medikamentenabhängigkeit eine **ärztliche Verordnung!**

Statistisch gesehen hat jeder niedergelassene Arzt im Durchschnitt einmal täglich Kontakt mit einem arzneimittelabhängigen Patienten. Das ärztliche Rezept legitimiert für den Abhängigen lange Zeit die Einnahme des Suchtstoffs. Mit 1,2 Millionen Benzodiazepinabhängigen überwiegt diese Medikamentengruppe klar.

Die ICD-10 unterscheidet zwischen Substanzen, die zu einer echten Abhängigkeit führen (F1x.2) und solchen, die in Form eines schädlichen Gebrauchs über einen längeren Zeitraum eingenommen werden, ohne dass eine Abhängigkeit im engeren Sinne besteht (F55). Zu den Letztgenannten zählen u.a. nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Laxanzien und abschwellende Nasentropfen. Zum chronischen Missbrauch dieser Substanzen trägt insbesondere bei, dass sie nach längerem Gebrauch das Gegenteil ihrer eigentlich beabsichtigten Wirkung erzeugen (analgetikainduzierter Kopfschmerz, Obstipation, Gefühl der Nasenverstopfung), was zu fortgesetztem und höher dosiertem Gebrauch dieser häufig nicht verschreibungspflichtigen Medikamente führt. Besonders bedenklich, aber in den letzten Jahren von sinkender Relevanz, sind Kombinationspräparate aus NSAR mit Coffein oder Codein, weil hier der eigentliche Wirkstoff mit einer Substanz mit Abhängigkeitspotenzial gemischt wird. Auf diese häufig missbräuchlich verwendeten Substanzen ohne Abhängigkeitspotenzial im engeren Sinne wird im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Das Abhängigkeitssyndrom im eigentlichen Sinne wird nur von Medikamenten mit einer Wirkung im ZNS erzeugt. Die Diagnose Abhängigkeit (Sucht) ist dabei weder an eine bestimmte Mindestmenge noch an eine tägliche Einnahme des Medikaments geknüpft. Vielmehr wird sie diagnostiziert, wenn mindestens **drei** der folgenden **Abhängigkeitskriterien** gemäß ICD-10 erfüllt sind:

- Unfähigkeit zur Abstinenz/Zwang zum Konsumieren,
- Kontrollverlust (Unfähigkeit, die Menge des eingenommenen Suchtstoffs zu kontrollieren),
- Dosissteigerung und Toleranzentwicklung,
- Entzugssymptome,
- heimliches Konsumieren,
- Einengung der Interessen auf den Suchtstoff,
- fortgesetzter Konsum trotz erkennbarer psychischer, körperlicher oder sozialer Folgeschäden.

Nicht alle ZNS-wirksamen Medikamente haben ein Abhängigkeitspotenzial. Die agonistische Wirkung auf drei verschiedene Neurotransmitter geht mit einem Abhängigkeitspotenzial von Medikamenten einher (Tab. 2.15.1).

Tab. 2.15.1 Arzneimittel mit Abhängigkeitspotenzial und durch sie verstärkte Neurotransmitter*

GABAerge Wirkung	› Benzodiazepine › Benzodiazepinanaloga: Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon („Z-Substanzen“) › Barbiturate › Clomethiazol › Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) › Alkohol (in vielen Medikamentenzubereitungen enthalten)
Agonistische Wirkung auf Opiatrezeptoren	› Opiate/Opioide
Dopaminagonistische Wirkung	› Psychostimulanzien

* Bei den nicht medikamentösen Suchtstoffen kommen noch Cannabinoid- und Nikotinrezeptoren hinzu.

Risikopatienten für die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit

Grund für etwa 50 % der Hausarztkontakte sind chronische Schmerzen oder diffuse, organisch nicht erklärbare (somatoforme) Beschwerden.

› **Cave:** Die (nicht indizierte) Verordnung eines Benzodiazepins oder Opioidanalgetikums bietet für beide

Seiten Verlockungen, denen man nicht erliegen sollte: Der Arzt erfüllt seine Rolle als Anlaufstelle, die rasche Hilfe zur Verfügung hat; der Patient, der ein Rezept erhält, entspricht der Krankenrolle, fühlt sich mit seinen diffusen Beschwerden ernst genommen und sieht im Rezept die Bescheinigung, an einer „richtigen" Krankheit zu leiden. Er fühlt sich nicht durch die Annahme einer psychischen Genese seiner Beschwerden stigmatisiert und ist nicht genötigt, über Belastungsfaktoren und Lebensumstände nachzudenken. Zudem ist die Akutwirkung von Benzodiazepinen oder Opioiden zumeist sehr überzeugend.

Für die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit besonders gefährdet sind Patienten mit

- Klagen über Überforderung, Schlafstörungen, Erschöpfung, Unruhe und Nervosität, Ängsten, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Herzrasen, Grübeln und anderen unspezifischen körperlichen Beschwerden,
- weiteren Abhängigkeitserkrankungen in der Anamnese,
- psychiatrischer Komorbidität (insbesondere Depressionen, Angsterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen) sowie
- Angehörige medizinischer Berufe,
- ältere Patienten und
- Frauen.

Grundsätzlich gilt es, Medikamente mit Abhängigkeitspotenzial äußert restriktiv und erst nach Ausschöpfung aller medikamentösen und nicht medikamentösen Alternativen zu verordnen. Dennoch gibt es Indikationen für Benzodiazepine, Opioide und andere Medikamente mit Abhängigkeitspotenzial. Bestimmte Regeln sollten hierbei aber strikt eingehalten werden (Tab. 2.15.2).

GABAerge Substanzen

Benzodiazepine und Benzodiazepinanaloga

Es steht eine Vielzahl von Benzodiazepinen zur Verfügung, die sich im Wesentlichen in ihrer Wirkdauer, nicht aber bezüglich des Suchtpotenzials unterscheiden. In den letzten zehn Jahren kam es zu einem kontinuierlichen Rückgang von Benzodiazepinverordnungen, aber auf sehr hohem Niveau und bei einem gleichzeitigen Anstieg der Verordnung der Benzodiazepinanaloga Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon („Z-Substanzen"). Benzodiazepine und Benzodiazepinanaloga wirken über den Benzodiazepinrezeptor-Komplex des GABA-A-Rezeptors.

- **Cave:** Obwohl das Abhängigkeitspotenzial der Z-Substanzen geringer als das der Benzodiazepine ist, sind diese Substanzen für Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen kontraindiziert.

Tab. 2.15.3 gibt eine Übersicht über Halbwertszeiten und Äquivalenzdosierungen gebräuchlicher Benzodiazepine. Etwa 40 % aller Benzodiazepinverordnungen münden in eine Langzeiteinnahme.

Als typische Trias der Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen werden

- affektive Gleichgültigkeit,
- kognitiv/mnestische Defizite und
- körperliche Schwäche

beschrieben. Eine Besonderheit der Benzodiazepine ist die häufige Niedrigdosisabhängigkeit, die auf die begrenzte Verfügbarkeit durch die Limitierung im Rahmen der ärztlichen Verordnung zurückgeführt wird. Erst ein Absetzversuch mit den sich einstellenden schweren Entzugssymptomen dekuviert die Abhängigkeit. Typische Benzodiazepinentzugssymptome sind Unruhe, Angst, Schlafstörungen, Tremor, allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Tachykardie sowie Delirien und Grand-Mal-Anfälle.

Alternativen zu einer Verordnung von Benzodiazepinen bzw. Benzodiazepinanaloga bei Insomnie sind neben dem Erkennen und Behandeln der Grund-

Für Insomnie gibt es zahlreiche Behandlungsoptionen ohne Abhängigkeitsrisiko.

Tab. 2.15.2 Regeln für die Verordnung von Medikamenten mit Abhängigkeitspotenzial

Die Vorordnung sollte stets Teil eines Gesamtbehandlungsplanes sein.
Keine Verordnung an Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen in der Anamnese! (Ausnahme: final erkrankte Patienten) Suchtanamnese exakt erheben!
Behandlungsziel gemeinsam mit dem Patienten definieren und nach vereinbarter Zeit überprüfen. Das Fortbestehen der Beschwerden trotz Einnahme des Medikamentes kann nicht nur Argument für eine Dosiserhöhung, sondern auch für eine Beendigung des Behandlungsversuchs sein.
Der Arzt bestimmt Präparat, Dosis, Dauer und Zeitpunkt der Einnahme. Feste Anordnungen sind in aller Regel besser als die Empfehlung einer bedarfsweisen Einnahme, die einem süchtigen Verhalten Vorschub leistet.
Grundsätzlich Aufklärung des Patienten über die Abhängigkeitsgefahr.
Genaue Dokumentation der Verordnungsmengen, Rezept immer persönlich aushändigen, Doppel- und Wiederholungsverordnungen vermeiden! **Cave Arzthopping!**
Kleinste Packungseinheiten rezeptieren.
Patient anweisen, das Medikament keinesfalls an Dritte weiterzugeben.
Verordnung für einen so kurzen Zeitraum wie möglich. Benzodiazepine sind nur bei einer definierbaren akuten Belastung, deren Ende erwartbar ist, indiziert. Ein Zeitraum von acht bis 14 (maximal 28) Tagen soll nicht überschritten werden.
Bei Verordnung als Hypnotika sollten mittellang wirksame Benzodiazepine eingesetzt werden.
Äußerste Vorsicht, wenn der Patient (wiederholt) das Rezept „verloren" hat.
Einbindung des Praxisteams; die Praxismitarbeiter müssen genau aufgeklärt sein, bei welchen Medikamenten ein Abhängigkeitsrisiko besteht, da sie oft viel unmittelbarer mit dem Drang des Patienten nach einer neuen Verordnung konfrontiert sind.

Tab. 2.15.3 Halbwertszeiten und Äquivalenzdosen von Benzodiazepinen

Substanz	Halbwertszeit (h)	Äquivalenzdosis* (mg)
› Alprazolam	6–12	1
› Chlordiazepoxid	5–30 (aktiver Metabolit: bis 200)	20
› Clonazepam	18–50	2
› Flunitrazepam	18–26 (aktiver Metabolit: bis 200)	0,5
› Lorazepam	10–20	2
› Lormetazepam	10–12	1
› Nitrazepam	15–38	5
› Oxazepam	4–15	30
› Temazepam	8–22	20

* Ungefähre Werte, die Angaben in der Literatur sind teilweise unterschiedlich; die Äquivalenzdosen beziehen sich auf eine Dosis von 10 mg Diazepam

erkrankung Maßnahmen zur Schlafhygiene, die außerordentlich erfolgreich sind (www.charite.de/dgsm/rat/hygiene.html; vgl. Kapitel 2.11), einschlaffördernde CDs mit hypnotherapeutischer Technik sowie als alternative Pharmaka: sedierende Antidepressiva wie Trimipramin oder Mirtazapin, eventuell niedrigpotente Neuroleptika wie Promethazin, Melperon oder Pipamperon, oder pflanzliche Sedativa.

Clomethiazol und Barbiturate

Clomethiazol hat eine barbituratähnliche Wirkung, eine kurze Halbwertszeit und eine Indikation zur Behandlung des Alkoholentzugsyndroms. Es besitzt ein hohes Abhängigkeitspotenzial. Eine Kapsel à 192 mg entspricht etwa einer Äquivalenzdosis von 2,5 mg Diazepam.

› **Cave:** Die ambulante Verordnung ist kontraindiziert. Ein Entzug bei Clomethiazolabhängigkeit muss aufgrund des erheblichen Komplikationsrisikos (Krampfanfälle, Delirium) stationär erfolgen.

Opiatentzug
ist ambulant möglich, wird aber oft nicht durchgehalten.

Barbiturate weisen ebenfalls ein hohes Abhängigkeitspotenzial auf, spielen aber in der letzten Zeit bezüglich der Medikamentenabhängigkeit nur eine untergeordnete Rolle.

Hydroxybutansäure (GHB)

Hydroxybutansäure, auch Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) genannt, ist ein seit den 1960er-Jahren verwendetes Narkotikum, das dem Neurotransmitter GABA sehr ähnlich ist. In letzter Zeit werden vermehrt Abhängigkeiten von GHB beobachtet, das in der Regel im Rahmen eines bunten Drogenmissbrauchs in der Partyszene konsumiert wird (fälschlich auch als „Liquid Ecstasy“ bezeichnet). Ähnlich wie Alkohol wirkt es in niedriger Dosierung stimulierend, euphorisierend und angstlösend, in hoher einschläfernd bis zum Koma. Es hat ein hohes Abhängigkeitspotenzial und muss stationär entzogen werden.

Opioide

Die meisten Opioide unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz; Tramadol und Tilidin (in Kombination mit dem Opiatantagonisten Naloxon) sind jedoch über konventionelle Rezepte verschreibungsfähig. In den letzten zehn Jahren hat sich die Zahl der verschriebenen Tagesdosierungen an Opioidanalgetika mehr als verdoppelt, was zum einen auf ein konsequenteres Umsetzen von WHO-Empfehlungen zur Behandlung von Tumorschmerzen zurückzuführen ist, andererseits aber auch auf häufigere Verordnungen bei nicht indizierten Schmerzzuständen bzw. eine Zunahme missbräuchlichen oder abhängigen Konsums hinweisen könnte. Zusätzlich wurde eine gehäufte Einnahme insbesondere von Tilidin in der Drogenszene beobachtet, die u.a. deswegen Besorgnis hervorrief, weil sie mit viel Kriminalität (Rezeptfälschungen/-diebstahl, Apothekeneinbrüchen) und einer Zunahme der Gewaltbereitschaft und Enthemmung einhergeht. Hier spielen neben den analgetischen weitere psychotrope Effekte von Opioiden (u.a. euphorisierend, entspannend) eine entscheidende Rolle.

› **Cave:** Bei ungeklärten Schmerzzuständen, Schmerzzuständen ohne organisches Korrelat und somatoformen Schmerzstörungen einschließlich „Fibromyalgie“ sind Opioide kontraindiziert.

Der Opiatentzug ist subjektiv sehr unangenehm und wird von den Patienten ambulant oft nicht durchgehalten, ist aber im Unterschied zum Entzug von GABAergen Substanzen (siehe oben) medizinisch weitgehend ungefährlich, sodass ein ambulanter Versuch durchgeführt werden kann. Typische Entzugssymptome sind Rücken-, Glieder- und Bauchschmerzen, motorische Unruhe, Frösteln und Schwitzen, Muskelkrämpfe und Schlaflosigkeit.

Stimulanzien

Stimulanzien wie Pemolin, Modafinil oder Methylphenidat sind bei Narkolepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-/hyperkinetischem Syndrom indiziert. Obwohl sie ein Abhängigkeitspotenzial besitzen, ist das Risiko bei adäquater Anwendung (sorgfältige Indikationsstellung und Therapiekontrolle) im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans bei den genannten Indikationen sehr gering.

› **Cave:** Zur Behandlung von Schwäche, Antriebsmangel oder depressiven Syndromen sind Stimulanzien ungeeignet.

Ansprechen eines Abhängigkeitsverdachts

Der Verdacht auf eine Medikamentenabhängigkeit kann sich aufgrund vielfältiger, allerdings unspezifischer Beobachtungen stellen:

- Kritiklosigkeit und affektive Verflachung,
- Konzentrationsstörungen oder sonstige kognitive Einbußen,
- Dysarthrie oder Ataxie (als Intoxikationszeichen),
- Vernachlässigung anderer Verpflichtungen oder Interessen,
- ansonsten nicht erklärbare körperliche Schwäche,
- hartnäckiges Insistieren auf der Medikamentenverschreibung,
- Medikamentbeschaffung durch Dritte,
- Vorschlag einer Verschreibung auf Privatrezept durch gesetzlich krankenversicherte Patienten,
- (wiederholtes) „Verlieren" von Rezepten,
- paradoxe Wirkungen, z. B. Benzodiazepine zur Förderung des Wachseins.

Das Ansprechen dieses Verdachts ist auch für Ärzte eine Herausforderung. Generell gilt, dass ein Verdacht immer konkret geäußert werden sollte. Oft reagieren die Patienten sogar erleichtert. Geeignete Fragen richten sich nach Entzugssymptomen beim Versuch des Aussetzens des Medikaments, Dosissteigerung oder Toleranzentwicklung, der Sorge des Patienten, das Medikament jederzeit griffbereit und in ausreichender Menge zu haben, oder danach, ob der Patient selbst gelegentlich den Überblick über die bereits eingenommene Menge verloren hat.

Entzugsbehandlung und Suchttherapie

Wenn eine ausreichende Motivation des Patienten erreicht wurde, beginnt die eigentliche Suchtbehandlung mit einer Entzugsbehandlung, an die sich eine Entwöhnungstherapie mit langfristiger Nachsorge anschließt. Der Entzug von Opioiden kann aus medizinischer Sicht abrupt erfolgen, wird dann aber von den Patienten meist nicht durchgehalten.

› **Cave:** Der Entzug von GABAergen Substanzen muss wegen der Gefahr von epileptischen Anfällen und Delirien grundsätzlich ausschleichend erfolgen.

Eine stationäre Entzugsbehandlung ist indiziert bei:

- Misslingen eines ambulanten Entzugsversuchs,
- Hochdosisabhängigkeit von Benzodiazepinen,
- Entzug von Clomethiazol oder GHB,
- Bestehen weiterer Abhängigkeitserkrankungen,
- epileptischen Anfälle in der Vorgeschichte,
- relevanter psychiatrischer Komorbidität.

Beim Entzug von Benzodiazepinen, Benzodiazepinanaloga oder Clomethiazol wird die zuletzt konsumierte Menge auf die Äquivalenzdosis eines lang- oder mittellang wirksamen Benzodiazepins (zumeist Oxazepam oder Diazepam; siehe Tab. 2.15.3) umgerechnet und dann schrittweise reduziert. Hier ist jedoch zu beachten, dass Patienten aus Scham die eingenommene Menge sowohl zu gering als auch – aus Sorge, eine niedrige Substitution zu bekommen – zu hoch angeben können. Sehr selten und keinesfalls ambulant sind Startdosierungen von mehr als 60 mg Diazepam pro Tag erforderlich. Der Ausschleichzeitraum beträgt im ambulanten Rahmen vier bis zehn Wochen, unter stationären Bedingungen weniger. Ein geeignetes Abdosierschema reduziert bei Tagesdosierungen über 20 mg Diazepam in 10-mg-Schritten, ab Gesamttagesdosierungen von 20 mg in 5-mg-Schritten, und ab Gesamttagesdosierungen von 10 mg erfolgt die Reduktion in 2,5-mg-Schritten. Die parallele Gabe eines Antiepileptikums (zumeist Carbamazepin in üblicher antikonvulsiver Dosierung) erfolgt bei Patienten mit epileptischen Anfällen in der Anamnese, die grundsätzlich eine Indikation für den stationären Entzug sind.

Die Entzugsbehandlung soll von einer psychotherapeutischen Auseinandersetzung mit der Suchterkrankung und der Vorbereitung auf ein abstinentes Leben begleitet werden. Hierzu ist die Zusammenarbeit mit Suchtberatungsstellen (Übersicht bei: www.dhs.de) beziehungsweise eine stationäre qualifizierte Entzugsbehandlung sinnvoll. Die Gruppenbehandlung, auch im Rahmen von Selbsthilfegruppen, ist nicht nur rationell, sondern bei der Suchttherapie auch besonders wirksam.

An die Entzugsbehandlung schließt sich eine Entwöhnungsphase mit intensivierter psychotherapeutischer Behandlung an. Diese findet nicht nur in speziellen Fachkliniken, sondern auch tagesklinisch oder im Rahmen von Suchtberatungsstellen ambulant statt. Da Suchterkrankungen Rückfallerkrankungen sind, ist eine langfristige Nachsorge unumgänglich. Hierfür bieten sich insbesondere die allerorts verfügbaren, leicht und kostenfrei zugänglichen Selbsthilfegruppen an (Übersicht: www.dhs.de).

Arzneimittel zur Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen

Einige Medikamente sind zur Behandlung von Suchterkrankungen zugelassen. In kontrollierten Studien

Bereits das Ansprechen einer Abhängigkeit durch den Arzt kann therapeutische Wirkung entfalten.

Eine langfristige Nachsorge, z. B. in Selbsthilfegruppen, ist bei den meisten Patienten erforderlich.

gelang die Entzugsbehandlung bzw. die Aufrechterhaltung der Abstinenz unter dem Medikament einer höheren Zahl von Patienten als unter Plazebo.

› **Cave:** Ein Behandlungsfehler ist es, einseitig auf eine Pharmakotherapie zu setzen. Vielmehr kommt die medikamentöse Unterstützung ausschließlich zusätzlich zu den oben skizzierten suchttherapeutischen Maßnahmen in Betracht.

Bupropion ist ein Antidepressivum, das die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in den synaptischen Spalt hemmt. Es ist auch zur Raucherentwöhnung zugelassen und wird hierfür acht bis zehn Wochen in einer Tagesdosis von 150 mg für eine Woche und dann von 300 mg zur unterstützenden Behandlung eines Nikotinentzugs verordnet. Wichtige Kontraindikationen sind epileptische Anfälle in der Anamnese. Häufige Nebenwirkungen sind Schlafstörungen, Unruhe, Kopfschmerzen und Zittern.

Medikamente zur Raucherentwöhnung können nicht zulasten der GKV verordnet werden.

Vareniclin wird über zwölf Wochen (einschleichende Dosierung gemäß Fachinformation) zur Raucherentwöhnung gegeben. Aufgrund der agonistischen Wirkung an nikotinergen Acetylcholinrezeptoren wird der Entzug abgeschwächt, aufgrund der ebenfalls vorhandenen antagonistischen Wirkung entfaltet Rauchen nur eine abgeschwächte Wirkung. Wichtig ist, dass die Medikation parallel zum fortgesetzten Rauchen begonnen wird, der Patient mit dem Arzt aber bereits zu Beginn einen Termin für die Beendigung des Rauchens (nach zirka sieben bis zehn Tagen) festlegt. Nach der Marktzulassung war gehäuft über das Auftreten depressiver und suizidaler Syndrome berichtet worden, was zu Warnungen u.a. der FDA, der EMEA und der AkdÄ führte.

Acamprosat ist zur Aufrechterhaltung der Abstinenz von alkoholabhängigen Patienten zugelassen. In einer Dosierung von dreimal täglich 666 mg (bei Patienten unter 60 kg: 666–333–333 mg) wird es über zwölf Monate im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts gegeben und auch im Falle eines zwischenzeitlichen Rückfalls nicht beendet. Bei Niereninsuffizienz und Nierensteinen darf es nicht gegeben werden. Acamprosat ist im Allgemeinen gut verträglich, am ehesten kommt es zu Diarrhö. Es hat kein Abhängigkeitspotenzial.

Disulfiram dient ebenfalls der Vorbeugung eines Alkoholrückfalls. Es hemmt die Aldehyddehydrogenase und führt dadurch bei Alkoholkonsum unter Behandlung mit Disulfiram zu einem subjektiv unangenehmen Zustand, dem Azetaldehydsyndrom. Kardiale und fortgeschrittene hepatische Erkrankungen sind Kontraindikationen.

Clomethiazol (siehe oben) ist eine GABAerge Substanz, die ausschließlich zur Milderung von Entzugssymptomen im Rahmen eines stationären Alkoholentzugs geeignet ist.

› **Cave: Eine ambulante Verordnung ist strikt kontraindiziert.**

Buprenorphin und **Methadon** (als Racemat oder als Levomethadon) können im Rahmen eines Gesamtbehandlungskonzepts zur Substitutionsbehandlung opioidabhängiger Patienten eingesetzt werden. Beide Substanzen sind BTM-rezeptpflichtig.

Naltrexon, ein oraler Opiatantagonist, kann die Abstinenzchancen Opioid-(Heroin-)abhängiger Patienten verbessern und ist für diese Indikation als unterstützende Maßnahme zugelassen.

Fazit

Mit geschätzten 1,5 Millionen Betroffenen in Deutschland ist Medikamentenabhängigkeit häufig. Der Benzodiazepinabhängigkeit (einschließlich Abhängigkeit von Benzodiazepinanaloga) kommt hierbei zahlenmäßig die weitaus größte Bedeutung zu. In aller Regel entsteht Medikamentenabhängigkeit im Rahmen ärztlicher Verordnung und wird auch durch diese aufrechterhalten, sodass Ärzte (und Apotheker) hier besondere Verantwortung tragen.

Die Medikamentenabhängigkeit kann oft länger unbemerkt bleiben als andere Süchte, weswegen die strikte Einhaltung verschiedener Regeln und Maßgaben bei der Verordnung von Medikamenten mit Suchtpotenzial einerseits und eine sensible Wahrnehmung von diskreten Zeichen einer bereits bestehenden Abhängigkeit bei Patienten in der Arztpraxis andererseits zur Vermeidung oder Überwindung einer Medikamentenabhängigkeit erforderlich sind.

Literatur

1 Bundesärztekammer: Medikamente – Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit. Leitfaden für die ärztliche Praxis. 2007. Online frei zugänglich unter: www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitfadenMedAbhaengigkeit.pdf.

2 Schmidt L D, Gastpar M, Falkai P, Gaebel W (Hrsg). Evidenzbasierte Suchtmedizin. Behandlungsleitlinie substanzbezogene Störungen. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2006

3 Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (Hrsg). Jahrbuch Sucht 2008. Neuland, Geesthacht, 2007

4 Informationen zu Einrichtungen der Suchthilfe bei der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen unter www.dhs.de (Einrichtungssuche).

Jost Steinhäuser, Wilhelm Niebling

Der multimorbide Patient

Der „richtige" Umgang mit Multimorbidität ist eine der größten Herausforderungen der kommenden Jahre. In einer zunehmend älter und multimorbider werdenden Gesellschaft sollte eine rationale Pharmakotherapie helfen, die Risiken durch einerseits Unterversorgung und andererseits Gefährdung durch Multimedikation zu minimieren.

Multimorbidität geht mit einer vermehrten Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, einer schlechteren Lebensqualität und einem erhöhten Risiko für vorzeitigen Tod einher [1, 2]. Sie wird definiert als das Auftreten zweier oder mehrerer chronischer Erkrankungen bei einem Patienten [3]; der Begriff „chronische Erkrankung" ist derzeit im Fluss. In Deutschland haben ca. 30 % aller über 70-Jährigen fünf oder mehr Krankheiten. Klinisch relevant ist allerdings weniger die Anzahl der Erkrankungen als die durch sie bedingte Beeinträchtigung von Lebensqualität und Lebenserwartung.

Leitlinien berücksichtigen Multimorbidität nicht

Die meisten bisherigen Behandlungsleitlinien basieren auf Studien, die mit jüngeren Patienten mit nur einer Erkrankung durchgeführt wurden. Es gibt somit kaum Leitlinien speziell für multimorbide Patienten. Nur für etwa 7 % der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel liegen spezielle Angaben zum Einsatz im Alter vor.

Empfehlungen aus einzelnen Leitlinien können bei multimorbiden Patienten nicht einfach addiert werden, denn Therapien, die sich an Leitlinien für einzelne Erkrankungen ausrichten, können sich bei multimorbiden Patienten gegenseitig ausschließen [11]. Das inzwischen berühmt gewordene Fallbeispiel einer 79-jährigen Patientin mit mittelgradiger COPD, Arthrose, Osteoporose, Typ-2-Diabetes sowie arterieller Hypertonie (C.M. Boyd [11]) sei in Erinnerung gerufen: Diese Patientin müsste nach internationalen Leitlinien zwölf verschiedene Medikamente, verteilt auf fünf verschiedene Tageszeiten, einnehmen. Diese Medikamente bergen zum Teil das Risiko von Wechselwirkungen. Ferner wären 14 nicht pharmakologische Aktivitäten empfohlen. Diese würden sich zum Teil widersprechen, z.B. gewichtsorientierte Übungen (wegen der Osteoporose) versus nicht gewichtsorientierte Übungen (im Falle einer Polyneuropathie aufgrund des Diabetes). Abb. 2.16.1 verdeutlicht die komplexen Zusammenhänge auf pharmakologischer Ebene.

Wie viele Patienten in meiner Praxis haben vier oder mehr Medikamente?

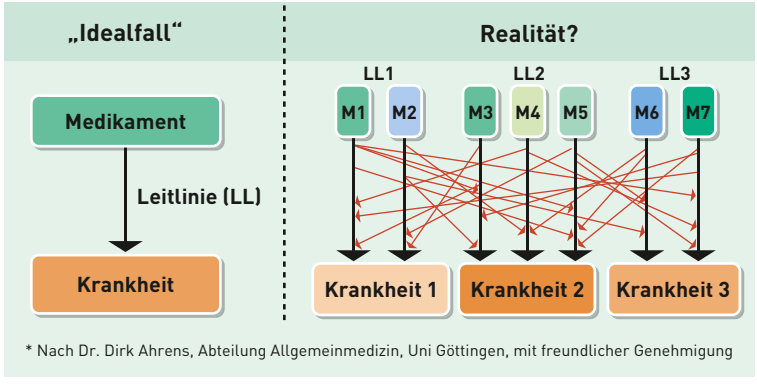
Bei rund 70 % aller hausärztlichen Konsultationen wird ein Medikament verordnet. Der rationale Einsatz von Arzneimitteln umfasst neben medizinischem Wissen auch Aspekte der Kommunikation (z.B. Wunsch nach Antibiotika bei viralen Infekten) und des Praxismanagements (z.B. Kontrollmechanismen bei Wiederholungsrezepten) [6].

Ohne Zweifel ist Multimorbidität eng mit Multimedikation (synonym: Polypharmazie, Polypharmakotherapie) verknüpft. Polypharmakotherapie bedeutet die Einnahme mehrerer (üblicherweise mehr als vier bis fünf) Medikamente. Rund 25 % der Patienten über 70 Jahre nehmen im Durchschnitt mehr als fünf Medikamente ein [7].

Eine wesentliche Voraussetzung für die Versorgung multimorbider Patienten sind Dokumentation und Information darüber, welche Patienten fünf oder mehr verschiedene Wirkstoffe einnehmen. Ein abrufbares Register, z.B. über eine Suchfunktion in der Praxissoftware, würde hierüber Aufschluss geben. Selbstverständlich gilt es, auch Informationen über Selbstmedikation zu erfassen und zu aktualisieren.

Leitlinien für einzelne Krankheiten lassen sich nicht addieren!

Abb. 2.16.1 Polypharmazie und Leitlinien*



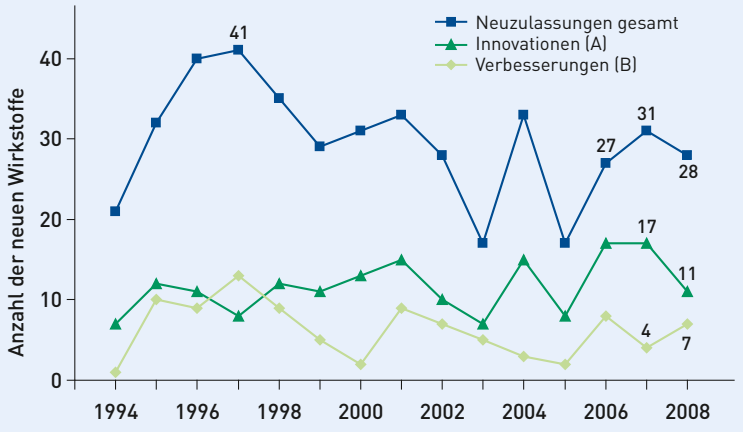
* Nach Dr. Dirk Ahrens, Abteilung Allgemeinmedizin, Uni Göttingen, mit freundlicher Genehmigung

Von Neueinführungen und Innovationen

Im Jahr 2008 wurden in Deutschland 28 Arzneistoffe erstmals in die Therapie eingeführt (siehe Grafik). Davon wurden elf Substanzen als „Innovation" (A) klassifiziert, sieben als „Verbesserung" (B) [8]. Das entspricht einer „Fortschrittsquote" von 64 % und bedeutet, dass mehr als ein Drittel der im Jahr 2008 neu auf den Markt gekommenen Medikamente weder eine innovative Struktur noch ein neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz hatte.

Ferner ist zu beachten, dass neue Medikamente bei ihrer Markteinführung nicht zwangsläufig ihre Überlegenheit in Bezug auf harte Endpunkte (z. B. Überleben) und Langzeiteffekte (z. B. Nebenwirkungen) gegenüber den bereits auf dem Markt befindlichen Präparaten bewiesen haben.

Dennoch ist nicht selten festzustellen, dass neuere (oft teurere) Medikamente nicht nur für Patienten, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Behandlung angesprochen haben, eingesetzt werden [10]. Gerade bei multimorbiden Patienten sollte bei neu zu beginnender Pharmakotherapie möglichst auf Bewiesenes und Bewährtes gesetzt werden.



A: Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
B: Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bekannter Wirkprinzipien
C: Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
D: Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Nach [8]

Das Anlegen eines solchen Registers empfiehlt sich, weil die Zahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) bei sechs verschiedenen Wirkstoffen auf bis zu 24 % steigt. Untersuchungen hierzu basieren auf einer erstmals 1991 von dem amerikanischen Geriater Mark H. Beers publizierten Liste [13, 14] von Arzneimitteln, deren Einsatz bei über 65-jährigen Altenheimbewohnern als „potenziell unangemessen" eingestuft wurde (vgl. Kapitel 1.1 und 1.6). Die „Beers-Liste" wurde mehrfach modifiziert, zuletzt 2003. Eine an die Verhältnisse des deutschen Arzneimittelmarkts angepasste Liste von potenziell im Alter unangemessenen Arzneimitteln wird derzeit erarbeitet und voraussichtlich Anfang 2010 publiziert werden.

Bei sechs Wirkstoffen gleichzeitig steigt die Rate von UAWs auf 24 %.

Eine weitere hilfreiche Softwarefunktion wäre es, wenn Patienten mit z. B. überdurchschnittlich hohen DDDs (Defined Daily Dose) an nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) pro Quartal aufgelistet werden könnten. Die Gruppe der hochbetagten GKV-Versicherten (Alter 80–84 Jahre) erhielt etwa dreimal so viele Antirheumatika und Analgetika und (deswegen?) auch dreimal so viele Magen-Darm-Mittel verordnet als der Durchschnitt aller übrigen Versicherten [8].

Start low, go slow

Bei der medikamentösen Therapie hat sich als Faustregel zum Vermeiden von UAWs der Grundsatz „Start low, go slow" eingebürgert.

Sind im Bevölkerungsschnitt etwa 5 % aller Klinikaufnahmen durch UAWs verursacht, steigt diese Quote bei alten Menschen auf das Zwei- bis Dreifache an. Die am häufigsten angeschuldigten Wirkstoffgruppen sind: Antirheumatika/Analgetika, Diuretika, gerinnungshemmende Substanzen, ACE-Hemmer, Antidepressiva, Betablocker und Digitalispräparate [9].

Sind die Patienten mit Polypharmazie in der Praxis identifiziert, muss die Indikation/Wirksamkeit jedes der verordneten Medikamente regelmäßig hinterfragt werden.

Nach Überprüfung von Indikation und Wirksamkeit eines Medikaments sollte vor einer Verschreibung bei multimorbiden, polypharmazierten Patienten die Kreatininclearance bestimmt werden, um die Dosierung entsprechend anpassen zu können. Abgeschätzt werden kann die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit Hilfe der Formel nach Cockcroft und Gault:

$$\text{GFR [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht [kg]} \cdot k}{\text{Serumkreatinin [µmol/l]}}$$

k = 1,23 (für Männer) bzw. 1,05 (für Frauen)

beziehungsweise

$$\text{GFR [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht [kg]} \cdot k}{72 \cdot \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

k = 1,0 (für Männer) bzw. 0,85 (für Frauen).

Priorisieren im hausärztlichen Sinne

„Priorisieren“ ist hierzulande ein negativ besetztes Wort, weil darin gelegentlich „Rationierung“ mitschwingt.

Priorisieren, wie es als offizieller Terminus in Deutschland verwendet wird, ist ein Begriff, der die medizinische Bedürftigkeit, den erwarteten medizinischen Nutzen und die Kosteneffektivität umfasst [12]. Demgegenüber sollte Priorisieren im hausärztlichen Sinne die gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten beschreiben: Ob der Einsatz eines Medikaments mit einer bestimmten durchschnittlich zu erwartenden Effektstärke und Nebenwirkungsrate im Einzelfall vernünftig ist, kann nicht der Arzt allein für seinen Patienten entscheiden. Basis wird nicht so sehr die Studienliteratur sein, sondern eine gemeinsame Entscheidungsfindung von Patient und Arzt. Dieses „Shared Decision Making“ (vgl. Kapitel 1.2) ist darüber hinaus ein wesentliches Moment, das die Adhärenz stabilisiert.

Fazit

- Erheben einer vollständigen Medikamentenanamnese (inklusive Selbstmedikation) für jeden multimorbiden Patienten.
- Kritische Indikationsstellung sowie regelmäßige Kontrolle des Medikamentenplans.
- „Start low, go slow“.
- Bei der Dosierung die Kreatininclearance berücksichtigen.
- Stets eine gemeinsame Entscheidungsfindung („Shared Decision Making“) anstreben.
- Besondere Vorsicht bei neu entwickelten Medikamenten walten lassen.
- Obligater Einschluss alter Menschen in Zulassungs- und Postmarketingstudien, um wichtige Informationen zu Risiken und Nebenwirkungen zu erhalten.
- Ausschließlich EDV-basierte Medikamentenverordnung mit Angabe der Dosierung sowie eine praktisch umsetzbare Integration von Arzneimittelinformationssystemen zu Interaktionen und Risiken in den hausärztlichen Verordnungsprozess.
- Um Medikamente mit erhöhtem Risikopotenzial meiden zu können, Erstellung einer nationalen Präparateliste nach den Beers-Kriterien.

Literatur

1 Gijsen R et al. Causes and consequences of comorbidity: A review. J Clin Epidemiol 54 (2001), 661–674
2 Laux G, Kuehlein T, Rosemann T, Szecsenyi J. Co- and multimorbidity patterns in primary care based on episodes of care: results from the German CONTENT project. BMC Health Serv Res 8 (2008), 14
3 vd Akker M et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol 51 (1998), 367–375
4 Laura F et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. N Engl J Med 341 (1999), 2061–2067
5 Fortin M et al. Multimorbidity is common to family practice. Is it commonly researched? Can Fam Physician 51 (2005), 244–245
6 Klingenberg A, Szecsenyi J. Nicht jeder Arztbesuch erfordert ein Rezept. AQUA Institut für Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen, Göttingen, 1998
7 Junius-Walker U et al. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. Fam Pract 24 (2007), 14–19
8 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungsreport 2007, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008
9 Pirmohamed M et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. BMJ 329 (2004), 15–19
10 Greving JP et al. Uptake of angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension. Eur J Clin Pharmacil 61 (2005), 461–466
11 Boyd CM et al. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases: implications for pay for performance. JAMA 294 (2005), 716–724
12 Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und Ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Priorisierung medizinischer Leistungen im System der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) – Zusammenfassung – (September 2007). Dtsch Arztebl 104 (2007), A2750–A2754
13 Unangemessene Medikamente bei älteren Patienten: Die Beers-Liste. Der Arzneimittelbrief 39 (2005), 44–45
14 Gerlach FM, Glaeske G, Haubitz M et al. Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. Sondergutachten 2009. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Uebersicht/GA2009-LF.pdf (Langassung) oder http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Uebersicht/Kurzfassung09.pdf (Kurzfassung; letzter Zugriff: 2. 9. 2009)

Priorisieren
hat nichts mit Rationieren zu tun.

Burkhard Schneeweiß

Impfungen

Alle Ärzte tragen Verantwortung für die Prävention durch Impfungen. Daher sollte jeder Patientenkontakt dafür genutzt werden, um etwaige Impflücken aufzuspüren und zu schließen.

Impfmanagemant

Hierunter versteht man eine sinnvolle Arbeitsteilung innerhalb des Praxisteams. Eine qualifizierte medizinische Fachangestellte kann viele Funktionen übernehmen wie Impfwerbung durch Informationsmaterial und Kontaktgespräche, Impfstoffbeschaffung mit Lagerung, Kontrolle und Bereitstellung, Vorbereitung des Impfvorgangs und sogar Injektion des Impfstoffs. Die Haftung liegt aber stets beim Arzt.

Auf sorgfältige Impfaufklärung achten und diese dokumentieren!

› **Cave:** Vier Aktivitäten darf der Arzt aus juristischen Gründen keinesfalls an seine Helferin delegieren:
- › Feststellung der Impfindikation und der Impffähigkeit mit Ausschluss von Kontraindikationen,
- › Aufklärung (mit oder ohne Merkblatt),
- › Unterschrift unter das Impfdokument als Beleg der erbrachten Impfleistung,
- › Meldung eines eventuellen Verdachts auf Impfkomplikation nach § 6 IfSG.

Kontraindikationen

Viele Ärzte unterlassen notwendige Impfungen aus falsch verstandener Vorsicht. Selbstverständlich wird ein Patient mit einer akuten behandlungspflichtigen Krankheit (z. B. Fieber über 38,5 °C) nicht geimpft, und eine Immundefizienz erfordert eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbindung eines klinischen Immunologen. Ebenso wenig wird man eine Person mit einer klinisch relevanten Hühnereiweiß-Allergie mit einem Impfstoff impfen, dessen Erreger auf Hühnereiern gezüchtet wurden (Gelbfieber, Influenza-Spaltimpfstoff). Schwangerschaft ist ebenfalls eine Kontraindikation, insbesondere für alle Lebendvirus-Impfstoffe.

Ärzte sollten auch auf **Fragen von Impfskeptikern** vorbereitet sein.

Aufklärung

Impfberatung und Impfaufklärung sind unabdingbarer Bestandteil einer Impfleistung und stets Sache des Arztes. Hierbei haben sich handelsübliche Merkblätter für einzelne Impfungen bewährt. Nach Kenntnisnahme eines solchen Merkblatts muss der zu impfenden Person bzw. den Sorgeberechtigten Gelegenheit gegeben werden, mit dem Arzt zu sprechen und Fragen zu stellen. Erst wenn der Arzt dokumentieren kann „aufgeklärt, keine weiteren Fragen", gilt eine Impfaufklärung juristisch als hinreichend.

Der Arzt hat die zu impfende Person bzw. die Sorgeberechtigten nicht nur vom Nutzen einer Impfung zu überzeugen, sondern er muss auch sachkundig und geduldig auf Fragen und Bedenken eingehen. Alle hierfür notwendigen Informationen können dem „Epidemiologischen Bulletin" (Ausgabe 25/2007; www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin > Archiv > 2007/25 [3]) entnommen werden, in dem die Ständige Impfkommission (STIKO) Hinweise zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen veröffentlicht. Hier werden typische Nebenwirkungen und Komplikationen aller auf dem Markt befindlicher Impfstoffe beschrieben. Diese Informationen müssen Gegenstand der Impfaufklärung sein.

Darüber hinaus findet man in dem „Epidemiologischen Bulletin" Hinweise auf Einzelfallmitteilungen von Erkrankungen aus der Literatur, die wahrscheinlich nicht in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen. Ferner werden vermeintliche Impffolgen erwähnt, die wissenschaftlich nicht belegt sind. Auch über den Inhalt der beiden letztgenannten Abschnitte sollten sich Ärzte informieren, um kritische Fragen von Impfskeptikern beantworten zu können; Bestandteil einer Impfaufklärung sind sie aber nicht.

Dokumentation

Die Dokumentation einer Impfung erfolgt in einem Impfpass und enthält
- › Name der geimpften Person,
- › Datum der Impfung,
- › Handelsbezeichnung und Charge des Impfstoffs,
- › Name der Krankheit, gegen die geimpft wurde,
- › Name und Anschrift des Impfarztes,
- › Unterschrift des Impfarztes.

Zusätzlich sollten die Impfaufklärung („keine weitere Fragen") und die Charge des Impfstoffs in der Patientenakte vermerkt werden.

Honorierung

Nur eine vollständige Impfleistung kann abgerechnet werden. Impfleistungen werden als Einzelleistung des Arztes außerhalb der Gesamtvergütung entsprechend den regionalen Impfvereinbarungen vergütet und unterliegen nicht der Wirtschaftlichkeitsprüfung. Die Kostenerstattung von Impfleistungen durch die gesetzlichen Krankenkassen ist seit 2007 vereinfacht, indem der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Schutzimpfungsrichtlinie den Anspruch der Versicherten auf Schutzimpfungen anerkannt hat und nahezu vollständig den STIKO-Empfehlungen folgt. Privat erbrachte Impfleistungen werden nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) abgerechnet. Für die Kosten der beruflich indizierten Impfungen kommt der Arbeitgeber auf.

Nur vollständige Impfleistungen können abgerechnet werden.

Impfsicherheit

Aus heutiger Sicht ist die Sorge um schwere Impfnebenwirkungen oder gar dauerhafte Impfschäden unbegründet. Alte Impfstoffe mit nachweislichen Impfschäden – beispielsweise Pockenimpfstoff oder orale Poliovakzine – sind in Deutschland nicht mehr auf dem Markt. Die Zulassung neuer Impfstoffe durch das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland bzw. durch die europäische Zulassungsbehörde EMEA (European Medicines Evaluation Agency) in London ist an den Nachweis nicht nur der Wirksamkeit, sondern auch der Sicherheit gebunden. Diese Eigenschaften eines Impfstoffs werden vor der Zulassung durch klinische Studien ermittelt. Um auch nach der Zulassung atypische Impfverläufe zu erfassen, ist im Infektionsschutzgesetz § 6 Abs. 1 Nr. 3 eine namentliche Meldepflicht des „Verdachts eines über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden Gesundheitsschadens“ an das zuständige Gesundheitsamt verankert. Die zweiseitigen Meldeformulare können aus dem Internet heruntergeladen werden (www.pei.de). Sämtliche Verdachtsmeldungen laufen im Paul-Ehrlich-Institut anonymisiert zusammen, sind im Internet unter www.pei.de einzusehen und werden dort von Experten analysiert und mit Schlussfolgerungen für die Praxis publiziert.
Die gesetzliche Meldepflicht fraglicher Impfkomplikationen erhöht die Sicherheit von Impfungen und ist von jedem Impfarzt gewissenhaft zu befolgen. Sollte eine gesundheitliche Störung als Folge einer öffentlich empfohlenen Impfung gutachtlich anerkannt sein, haben der Geimpfte bzw. die Sorgeberechtigten ein Recht auf Entschädigung. Das Entschädigungsrecht unterstreicht die hohe Sicherheitsgarantie, die der Staat bei einer öffentlich empfohlenen Impfung übernimmt.

Fragliche Impfkomplikationen müssen gemeldet werden!

Aktuelle Impfempfehlungen

Die STIKO aktualisiert ihre Impfempfehlungen jährlich und veröffentlicht sie im Epidemiologischen Bulletin. Sie sind im Internet (www.rki.de) nachzulesen. Durch Übernahme der STIKO-Empfehlungen durch die obersten Gesundheitsbehörden der Bundesländer werden die juristischen Voraussetzungen für die Entschädigung anerkannter Impfschäden nach § 60 IfSG erfüllt.

Standardimpfungen

Impfempfehlungen für Standard- oder Regelimpfungen gelten für alle Personen und richten sich nach dem Lebensalter (Säuglinge, Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Ältere). Sie sind im Impfkalender übersichtlich angeordnet (Abb. 2.17.1) [4]:

Abb. 2.17.1 Impfkalender*

Alter in vollendeten Monaten					Alter in vollendeten Jahren				
2	3	4	11–14	15–23	5–6	9–11	12–17	≥ 18	≥ 60
1.	2.	3.	4.						
Sechsfachimpfung (Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib, Polio, Hep. B)									
Pneumokokkenimpfung									
			Meningokokken						
			1. MMRV	2. MMRV			HPV ♀		
					dTaP	dTaP Polio		dT	dT, Pn, Infl

* Nach „Epidemiologisches Bulletin“ 30/2009 [4]; Hib = Haemophilus influenzae Typ b; Hep. B = Hepatitis B; MMRV = Masern, Mumps, Röteln, Varizellen; HPV = humane Papillomaviren; d = Diphtherie; T = Tetanus; aP = Pertussis; Pn = Pneumokokken; Infl = Influenza

Tab. 2.17.1 Indikationsimpfungen bei chronisch Kranken und Kontaktpersonen

Krankheit	Spezielle Impfempfehlung	Bemerkungen
› Asplenie (funktionell oder anatomisch)	Hib (bis zum Alter von 5 Jahren), Meningokokken, Pneumokokken, Influenza	Vor geplanter bzw. wenige Tage nach ungeplanter Splenektomie mit Booster (bei Erwachsenen alle 6–10 Jahre)
› COPD	Influenza, Pneumokokken	
› Diabetes mellitus	Hepatitis B, Influenza, Pneumokokken	
› Dialysepatienten	Hepatitis B (mit HBV-Impfstoff „D"), Influenza, Pneumokokken	
› Down-Syndrom	Hepatitis A+B, Hib, Influenza, Pneumokokken, Varizellen	
› Hämoglobinopathie (Sichelzellanämie)	Hepatitis A+B, Hib (bis 5. Lebensjahr), Meningokokken, Pneumokokken	
› Hämophilie	Hepatitis A+B	
› Hepatopathie (nicht HAV, nicht HBV)	Hepatitis A+B	
› Herz-Gefäß-Krankheiten	Influenza, Pneumokokken	
› M. Hodgkin	Hib, Meningokokken, Pneumokokken	
› Immunsuppression, iatrogen	Influenza, Pneumokokken; Impflücken schließen	Vor geplanter immunsuppressiver Therapie
› Nephropathie	Hepatitis B, Influenza, Pneumokokken	
› Neurodermitis	Varizellen	
› Organtransplantation	Influenza, Pneumokokken; Impflücken schließen	Vor geplanter Transplantation
› Rheumatische Erkrankungen	Influenza, Pneumokokken; Impflücken schließen	Vor geplanter Therapie; nicht unter hoch dosierter immunsuppressiver Therapie; Lebendimpfstoff nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung
› Kontaktpersonen zu Empfänglichen	Kompletter Standardimpfschutz einschließlich Influenza, Pertussis und Varizellen	„Immunologisches Schutzschild" für Neugeborene und immunschwache (Onkologie-, Transplantat-)Patienten

Hib = Haemophilus influenzae Typ b

Auch gesunde Kontaktpersonen von Risikopatienten brauchen einen **kompletten Impfschutz.**

Impfen schützt nicht nur die geimpfte Person, sondern auch die Gemeinschaft.

› **Bis zum 15. (spätestens 24.) Lebensmonat sollte ein Kind eine Grundimmunisierung gegen folgende Infektionen erhalten:**
- **je viermal Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae Typ b, Hepatitis B und Pneumokokken;**
- **je zweimal Masern, Mumps, Röteln, Varizellen;**
- **einmal Meningokokken C.**

› **Kinder erhalten zur Einschulung eine Auffrischimpfung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis.**

› **Jugendliche zwischen dem vollendeten 9. und 17. Lebensjahr erhalten eine Auffrischimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis. Impflücken werden durch Nachholimpfungen bis zum 18. Geburtstag geschlossen, z. B. gegen Hepatitis B und (bei leerer Varizellenanamnese) gegen Varizellen.**

› **Mädchen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren erhalten eine Grundimmunisierung gegen HPV-Infektionen, die aus drei Injektionen besteht*.**

* Skeptiker gegenüber der HPV-Impfung betonen die fehlenden Daten über ihren Nutzen zur Verhütung des Zervixkarzinoms. In der Tat weisen die seit etwa sechs Jahren laufenden Studien nur einen sicheren Impfschutz vor präkanzerösen Epithelläsionen bei einer sehr hohen Antikörperbildung nach. Auch sind einige Fragen noch nicht beantwortet, etwa zur Impfung HPV-Infizierter und HIV-Infizierter sowie sexuell aktiver Frauen oder Impfung ohne Rücksicht auf HPV-Serotypen.

› **Jeder Erwachsene** (≥ 18 Jahre) sollte über einen Impfschutz gegen folgende Infektionskrankheiten verfügen: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln. Jugendliche und Erwachsene benötigen für Auffrisch- und Grundimmunisierungen gegen Pertussis nur eine Impfinjektion, weil sie Gelegenheit zum Kontakt mit Bordetella pertussis hatten. Im Abstand von zehn Jahren wird bei jedem Erwachsenen der Impfschutz gegen Tetanus und Diphtherie (Td-Kombinationsimpfstoff) aufgefrischt, wobei die nächste fällige Td-Impfung einmalig als Tdap-Kombinationsimpfung (d. h. zusätzlich gegen Pertussis) erfolgen soll.

› **Ältere Erwachsene** ab 60 Jahren benötigen zusätzliche Standardimpfungen. Sie erhalten jährlich eine Influenzaimpfung*; Personen mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion oder chronischer Nierenerkrankung/nephrotischem Syndrom erhalten alle fünf Jahre eine Auffrischimpfung gegen Pneumokokken.

Indikationsimpfungen

Personen unter besonderen Bedingungen, das sind beispielsweise

› chronisch Kranke und ihre Umgebung (z. B. Patienten mit Herz-Kreislauf-, Bronchial- und Lungen-, Diabetes- und Stoffwechsel-, Nieren- und Darm-, rheumatischen und ZNS-Erkrankungen, Patienten vor einer geplanten immunsuppressiven Therapie),

› Personen in medizinischen Berufen und

› Auslandsreisende,

brauchen einen gezielten Impfschutz (Indikationsimpfungen). Tab. 2.17.1 gibt eine Übersicht über chronische Erkrankungen, bei denen die Patienten einem überdurchschnittlichen Risiko durch Infektionen ausgesetzt sind und eines gezielten Impfschutzes bedürfen. Wichtig ist auch der Impfschutz für Kontaktpersonen (z. B. Familienangehörige), damit eine Krankheitsübertragung vermieden bzw. minimiert wird.

In der Biostoffverordnung werden Infektionskrankheiten aufgelistet, gegen die Angehörige **medizinischer Berufsgruppen** im eigenen Interesse und im Interesse ihrer Patienten einen (Impf-)Schutz aufweisen sollten. Hierzu gehören Hepatitis B, Influenza, Masern, Mumps, Röteln und Pertussis.

* Die auf dem Markt befindlichen Influenza-Impfstoffe unterscheiden sich hinsichtlich Nebenwirkungen praktisch nicht. Der für Ältere bevorzugte (teurere) Impfstoff erzeugt aufgrund eines speziellen Adjuvans höhere Antikörperspiegel; offen ist aber, ob höhere Antikörperspiegel wirksamer vor Grippe schützen.

› **Cave:** Die Hepatitis-B-Impfung von Erwachsenen mit Risiko erfordert eine Antikörperkontrolle (Anti-HBs) vor der Impfung und sechs bis acht Wochen nach abgeschlossener Impfserie (0–1–6 Monate). Ziel ist ein Antikörperspiegel von mindestens 100 IE/ml (10–100 IE/ml = Low-Responder, < 10 IE/ml = Non-Responder). Es wird bis zu dreimal nachgeimpft, bis der Wert von 100 IE/ml erreicht ist. Wird der Wert trotzdem nicht erreicht, gilt der Geimpfte als vor Krankheit (nicht Infektion) geschützt.

Impfungen vor Auslandsreisen

Die häufigsten Infektionsgefahren in subtropischen und tropischen Ländern sind Hepatitis A (Mittelmeerländer, Osteuropa), Hepatitis B (Südostasien), Poliomyelitis (endemisch in Nigeria, Pakistan und Indien), Tollwut (streunende Hunde in tropischen Ländern), Reisedurchfall und Typhus (bei Trekking) sowie Meningitis (Meningitisgürtel in Südamerika, Zentralafrika, Indien). Dementsprechend sind Impfungen gegen Hepatitis A, Hepatitis B, Poliomyelitis, Tollwut, Typhus und Meningokokken A, C, W, Y die häufigsten Reiseimpfungen. Gelbfieberimpfungen werden in ermächtigten Impfzentralen, z. B. Tropeninstituten, durchgeführt. Alle Informationen, die für eine Reiseberatung erforderlich sind, können aktuell aus dem Internet (www.crm.de oder www.fit-for-travel.de) abgefragt werden.

Impfungen gegen Früh-Sommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Während die FSME-Impfung in Österreich eine Standardimpfung ist, wird sie in Deutschland als Indikationsimpfung für Personen in Gefährdungsregionen (Baden-Württemberg, Bayern, einige Kreise in Hessen und Thüringen) und für Reisende in Gegenden mit FSME-Gefährdung (Österreich, Tschechien, Slowakei, Ungarn, Russland, Baltikum, Südschweden u. a.) empfohlen.

Jeder Erwachsene
sollte vor Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Masern, Mumps und Röteln geschützt sein.

Für Menschen mit chronischen Erkrankungen
gibt es spezielle Impfindikationen.

Literatur

1 FUTURE II Study Group [Members of the Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease]. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 356 (2007), 1915–1927

2 Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med 357 (2007), 1373–1381

3 Ständige Impfkommission STIKO. Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen/Stand 2007. Epidemiol Bull Nr. 25; 2007 (download: http://www.rki.de)

4 Ständige Impfkommission STIKO. Empfehlungen der STIKO am Robert-Koch-Institut/Stand Juli 2009. Epidemiol Bull Nr. 30; 2009 (download: http://www.rki.de)

Sabine Hawighorst-Knapstein

Optimale Versorgungsqualität

Hochwertige Versorgung in der Praxis orientiert sich vor allem an der individuellen Lebenssituation und am Einsatz der bestwirksamen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlung. Physiologische und psychologische Geschlechtsunterschiede sowie das Alter und die Biografie wirken sich auf den Effekt von Medikamenten aus. In diesem Kapitel werden aktuelle Entwicklungen dieser unterschiedlichen Einflüsse beleuchtet.

Das metabolische Syndrom ist Ausgangspunkt vieler Erkrankungen mit hohen Kosten.

Als Folge von Fehlernährung und Bewegungsmangel steigt das Übergewicht in unserer Gesellschaft in allen Altersgruppen stetig an. Dies hat zahlreiche Krankheiten wie Bluthochdruck, Diabetes, Herz-Kreislauf-Leiden, Schlaganfall usw. zur Folge.
Die Mehrzahl dieser zunehmend kostenintensiven Erkrankungen entwickelt sich in den letzten Jahrzehnten auf dem Boden des metabolischen Syndroms („Wohlstandssyndrom"): Diabetes z.B. bewirkt Folgekomplikationen wie Blindheit und Niereninsuffizienz, begünstigt Infektionen und Wundheilungsstörungen und erhöht auch das Risiko für eine Schlafapnoe. Das wachsende Fettgewebe hat zudem direkten Einfluss auf die therapeutische Wirksamkeit von lipidlöslichen Medikamenten, z.B. bei intravenöser Gabe von Diazepam.
Das therapeutische Prinzip besteht in der Beseitigung von Hyperalimentation und Fettsucht durch veränderten Lebensstil plus maximal effektive Medikation mit eindeutigem Nutzennachweis wie z.B. Metformin (vgl. Kapitel 2.4).

Viele Medikamente wirken bei Frauen und Männern unterschiedlich.

Häufung von Risikofaktoren

Durch vermehrten Konsum von Nikotin und Alkohol – Letzteres inzwischen auch bei Jugendlichen in allen Schichten – werden zahlreiche Krankheiten gefördert. Es kommt zu dauerhaften Schäden an Nerven und Blutgefäßen sowie in der Lunge, im Magen-Darm-Trakt oder im Gehirn; auch die Krebsentstehung wird begünstigt. Neben zahlreichen sozialen Folgeschäden steigt zudem die Unfallhäufigkeit. Alkoholabusus – neben Bewegungsmangel auch ein Risikofaktor für die zunehmend kostenintensive Herzinsuffizienz – hat zusätzlich ungünstige Wechselwirkungen mit zahlreichen Medikamenten (u.a. Antihistaminika, Neuroleptika, Sedativa).
Fatal ist, wenn die genannten Risikofaktoren gemeinsam vorkommen und sich dadurch in ihren Auswirkungen nicht nur addieren, sondern multiplizieren.

Geschlechtsunterschiede

Neben den wachsenden Erkenntnissen zur Bedeutung des Lebensstils und der psychosozialen Lebensumstände für die Therapie chronischer Krankheiten findet auch der geschlechtsspezifische Blickwinkel zunehmend Aufmerksamkeit. Beispielsweise neigen Frauen häufiger zu Tablettenabhängigkeit – bei verglichen mit Männern doppelt so hoher Verordnungshäufigkeit von Schlaf- und Beruhigungsmitteln – und Essstörungen, Männer neigen stärker zu Alkohol- und Drogenabhängigkeit bei ungünstiger Konflikttypologie.
Zugleich ist das Stoffwechselgeschehen geschlechtsbezogen verschieden: Zum Beispiel arbeiten die weiblichen Nieren etwas langsamer als die der Männer, und Frauen sind anfälliger für schwere Leberschäden bei Alkohol- oder Medikamentenabusus.
Immer noch erhalten Frauen seltener Statine, Betablocker und ACE-Hemmer. Ferner werden diese bei ihnen anders verstoffwechselt: mit mehr Nebenwirkungen wie Husten und Müdigkeit, oft wegen zu hoher Dosierung. Immer noch bekommen Frauen aus kardialer Indikation eine Hormonersatztherapie, obwohl ein Schutz vor Herzinfarkt widerlegt ist.
Die Blutungsneigung bei Heparinbehandlung und Thrombolyse liegt bei Frauen höher, sodass hier die Dosis besonders genau an Alter, Gewicht und Kreatininwert angepasst werden muss. Oft ist Acetylsalicylsäure in der Indikation „Herzinfarkt" bei Frauen weniger, in der Indikation „Schlaganfall" aber stärker wirksam als bei Männern. Die häufige Digoxineinnahme bei Frauen mit Herzinsuffizienz wird für eine höhere Sterblichkeit verantwortlich gemacht: Unterschiedliche elektrische Eigenschaften

des Herzmuskels bedingen bei Frauen häufiger Rhythmusstörungen; dies wird auch unter anderen Medikamenten wie Antibiotika, Psychopharmaka, Antihistaminika usw. gehäuft beobachtet.

Daten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) zeigen, dass Frauen bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz seltener von Fachärzten behandelt werden als Männer. Bei Männern wird hingegen die Häufigkeit von Depressionen oft noch unterschätzt, Frauen erhalten mehr Psychopharmaka.

Um Motivation und Adhärenz zu Lebensstiländerungen und Medikation zu unterstützen, werden Risikomodelle entwickelt, um die Wechselwirkungen und Folgen zu veranschaulichen. Aktuelle Risikofaktorenmodelle schätzen die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Erkrankung ein und unterstützen die Kommunikation darüber, welche Vorbeugemaßnahmen getroffen werden sollten. Zur praktischen Risikoberatung bei der medikamentösen und nicht medikamentösen Therapie wurde die Beratungshilfe „arriba“ von Allgemeinmedizinern entwickelt (www.arriba-hausarzt.de).

Arriba steht für:

aufgabe gemeinsam definieren
risiko subjektiv
risiko objektiv
information über Präventionsmöglichkeiten
bewertung der Möglichkeiten
absprache über weiteres Vorgehen

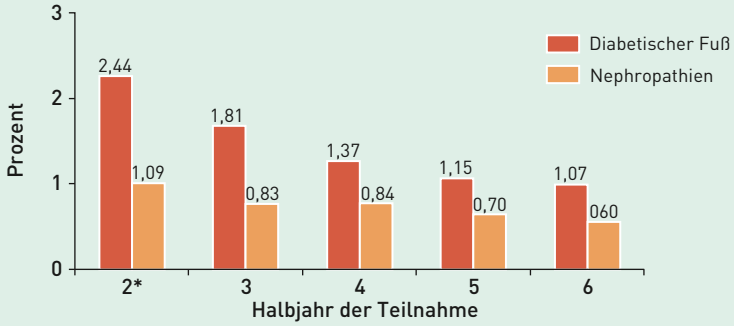
Verhaltensänderungen (Rauchstopp, mehr körperliche Aktivität, Ernährungsumstellung) und die wichtigsten Medikamente (z. B. Statin, ASS, Antihypertensivum) werden mit dem Patienten gemeinsam entschieden.

Diese Kommunikations- und Motivationsstrategie ist auch das zentrale Anliegen der Disease-Management-Programme (DMPs) für die großen Volkskrankheiten Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz, Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Brustkrebs.

Aktuelle Evaluationen der Versorgungsforschung zeigen, dass es gelingt, durch gemeinsame Entscheidungsfindung mit verlässlicher Koordination, regelmäßigen Kontrollen und Dokumentationen belastende Folgekomplikationen zu mindern und die Sterblichkeit – und zum Teil auch die Kosten – zu senken (Abb. 2.18.1 bis 2.18.3). Spezifische Angebote zur Vorsorge, Gesundheitsförderung, psychosozialen Entlastung und effektiven Medikation bilden daher zunehmend auch die Basis für aktuelle sektoren-

Abb. 2.18.1 Weniger Folgekrankheiten bei DMP-Patienten

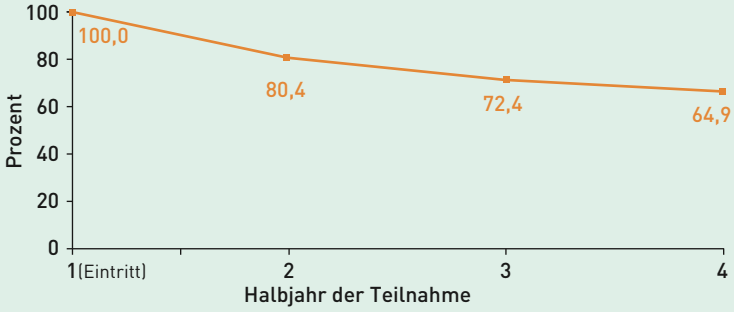
Durchschnittlich neu aufgetretene Krankheitsfälle bei den Teilnehmern des DMP Diabetes Typ 2



Quelle: Bundesauswertungen Evaluation, AOK-Bundesverband, März 2008

Abb. 2.18.2 Höhere Nikotinabstinenz bei DMP-Patienten

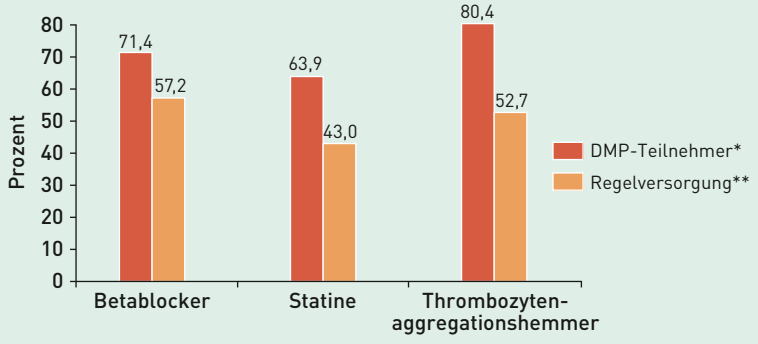
Entwicklung des Raucheranteils unter den Teilnehmern, die beim Eintritt in das DMP KHK geraucht haben



Quelle: Bundesauswertungen Evaluation DMP KHK – Zwischenbericht, AOK-Bundesverband, Juli 2008

Abb. 2.18.3 Bessere Versorgung von DMP-Patienten

Vergleich zwischen medikamentöser Versorgung bei den Teilnehmern des DMP KHK und in der Regelversorgung



* Gesetzliche Evaluation, Bundesauswertung zu den Zwischenberichten der AOK-Programme, Werte der Teilnehmer im 1. Halbjahr 2006 (n = 53 942)

** DETECT-Studie 2003, KHK-Patienten in Hausarztpraxen (n = 6895)

übergreifende Versorgungskonzepte und mittelfristige Vereinbarungen.

Fazit

Die bio-psycho-soziale Ausrichtung von nicht medikamentöser und medikamentöser Therapie an das Geschlecht, die Altersperspektive und die Lebenswirklichkeit der Betroffenen rückt zunehmend in den Behandlungsmittelpunkt. Die gemeinsame Entscheidungsfindung zu Verhaltensänderungen und zur Medikation ist dabei unverzichtbarer Bestandteil für eine hochwertige Versorgung. Dabei müssen die geschlechts- und altersspezifischen Unterschiede in den (Neben-)Wirkungen der Medikamente berücksichtigt werden. Eine kritische Reflexion ist auch bei Verordnungen (v. a. bei Frauen) und Veränderungen des Lebensstils (v. a. bei Männern) nötig.

Disease-Management-Programme verbessern nachweislich die Qualität der Versorgung.

Literatur

1 Donner-Banzhoff N et al. Individualisierte Risikoprognose für die Herz-, Kreislauf-Prävention: ein Werkstattbericht. In: Kunz R et al (Hrsg). Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis, 295–305. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2007

2 Drewes T. Landtag NRW: Frauen und Medikamente – Ergebnisse der Enquête-Kommission. In: informiert! 4 (2004), Nr. 8

3 Hausarzt Handbuch vom Deutschen Hausärzteverband und der AOK. Das Handbuch zur Behandlung von chronisch kranken Patienten in der Hausarztpraxis. Med.Komm. Verlag München, 2008

4 Herold G et al. Innere Medizin mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis

5 Kolip P, Altgeld T (Hrsg). Geschlecht, Gesundheit und Krankheit. Frauen und Männer im Vergleich. Huber, Bern, 2002

6 Kunz R et al. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis, Kapitel 2.15. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2007

7 Leistungsanalyse zu koronarer Herzerkrankung und Herzinsuffizienz des WIdO der AOK, 2008

8 Lorenz HJ et al. Vergleich der subjektiven Einschätzung des kardiovaskulären Risikos von Patienten mit ihrem objektiven Risiko in Abhängigkeit ihres sozio-ökonomischen Status. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 82 (2006), 435–440

9 Pott G (Hrsg). Das metabolische Syndrom. Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus mit den Folgen Herzinfarkt und Schlaganfall. Schattauer, 2007

10 Rieder A, Lohff B (Hrsg). Gender Medizin. Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. Springer, Wien, New York, 2004

11 Robert Koch-Institut. Gesundheitsbericht: Gesundheit in Deutschland, Robert Koch-Institut, Berlin, 2006

12 Schauder P et al. Zukunft sichern: Senkung der Zahl chronisch Kranker. Verwirklichung einer realistischen Utopie. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2006

13 Szecsenyi J et al. German Diabetes Disease Management Programs Are Appropriate for Restructuring Care According to the Chronic Care Model. Diabetes 31 (2008), 1150–1154

14 Thesing-Bleck E. Apothekerkammer Nordrhein: Geschlechtsspezifische Arzneimittelforschung. In: informiert! 4 (2004), Nr. 8

15 Wabitsch M. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Internist 47 (2006), 130–140

Auswahl an Links

http://www.versorgungsforschung-aktuell.de
http://www.aok.de/baden-wuerttemberg.de
http://www.aok-gesundheitspartner.de
http://www.dmp-aok.de
http://www.pneumologie.de
http://www.dgk.org
http://www.escardio.org
http://www.athero.org
http://www.khk.versorgungsleitlinien.de
http://www.diabetes-deutschland.de
http://www.dga-online.de
http://www.dhs.de
http://www.tabakkontrolle.de
http://www.aezq.de
http://www.dimdi.de
http://www.g-ba.de/information/beschluesse
http://www.bundesversicherungsamt.de

Patienteninformationsportale

http://www.gesundheitsinformation.de
http://www.patienten-information.de
http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/ll_pati-htm
http://www.akdae.de/45/index.htlm

Glossar

Adhärenz (Adherence)
bezeichnet die Einhaltung der gemeinsam von Patient und Arzt aufgestellten Therapieziele. Grundlage einer erfolgreichen Therapie ist die Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse des Patienten (partizipative Entscheidungsfindung) sowie die Berücksichtigung von Faktoren, die es dem Patienten erschweren, das Therapieziel zu erreichen. Adhärenz ersetzt zunehmend den älteren Begriff „Compliance", mit dem das überholte Modell der paternalistischen Entscheidungsfindung assoziiert wird (vgl. Kapitel 1.2).

Aggregat
steht für ein Arzneimittel eines Herstellers mit einer bestimmten Wirkstoffzusammensetzung, unabhängig von Darreichungsform, Packungsgröße und Wirkstoffgehalt.

Analogpräparate
(synonym: Me-too-Präparate) haben ähnliche oder gleichwertige Wirkungen wie bereits existierende Medikamente. Sie bieten in der Regel keine besonderen therapeutischen Vorteile und sind oft erheblich teurer als Originalpräparate oder Generika der Präparate, von denen sich die Analogpräparate ableiten. Die Grenzen zwischen Analogpräparaten und Innovationen sind manchmal fließend.

Arzneimittelgesetz (AMG)
Das AMG zielt auf die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, deren Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Es regelt insbesondere deren Herstellung, Zulassung und Abgabe, die Verschreibungspflicht, Vertriebswege, Arzneimittelüberwachung, die Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken, die Haftung für Arzneimittelschäden sowie die Berufsausübung des Pharmaberaters und die Verantwortlichkeit für Arzneimittelschäden, die als Gefährdungshaftung ausgestaltet ist. Verstöße gegen das AMG werden als Ordnungswidrigkeiten oder als Straftaten geahndet.

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer (BÄK) zu Themen der Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit. Neben der wissenschaftlichen Beratung der BÄK und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ist die AKdÄ vor allem mit Risikomeldungen aus der deutschen Ärzteschaft (Dokumentation und Bewertung) befasst. Nach der ärztlichen Berufsordnung sind Ärzte verpflichtet, der AKdÄ unerwünschte Arzneimittelwirkungen mitzuteilen.

Arzneimittel-Richtlinien
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA ▶) regelt die Verordnung von Arzneimitteln mit dem Ziel einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten. Die Richtlinien werden fortlaufend an den medizinischen Fortschritt angepasst. Der Inhalt ist für die Vertragsärzte, Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen verbindlich und umfasst insbesondere

- allgemeine Regeln für eine wirtschaftliche Verordnungsweise, auch zur Verordnungsmenge,
- Verordnungsausschlüsse und -einschränkungen,
- Therapiehinweise zu ausgewählten Wirkstoffen,
- Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit (Aut-idem-Regelung ▶),
- Informationen zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use ▶),
- Informationen zur Verordnungsfähigkeit von Medizinprodukten,
- Informationen zur Verordnung besonderer Arzneimittel, z. B. Präparate mit hohen Jahrestherapiekosten,
- Informationen zur Bildung von Festbetragsgruppen.

Außerdem enthalten die Richtlinien eine Liste über verordnungsfähige, aber nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (OTC-Arzneimittel ▶).

ATC-Code
Klassifikationssystem für Wirkstoffe auf anatomisch-therapeutisch-chemischer Basis.

Aut-idem-Regelung
verpflichtet die Apotheken, ein preisgünstiges Arzneimittel abzugeben, z. B. wenn der Arzt die Ersetzung eines Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches nicht ausgeschlossen hat. Dabei müssen Wirkstärke und Packungsgröße identisch, die Darreichungsform muss gleich bzw. austauschbar und das Mittel muss für den gleichen Indikationsbereich zugelassen sein. Der Substitution dürfen keine betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften entgegenstehen.
Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit enthält die Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinien (▶). Nach dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz ist die Ersetzung eines Arzneimittels grundsätzlich durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel vorzunehmen, für das die Krankenkasse mit einem pharmazeutischen Unternehmen einen Rabattvertrag (▶) abgeschlossen hat. Besteht keine solche Vereinbarung, hat die Apotheke eines der drei jeweils preisgünstigsten Arzneimittel auszuwählen.
Die Aut-*simile*-Substitution, in der ein verschriebenes Medikament gegen ein wirkstoff*ähnliches* ausgetauscht wird, ist in der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig.

Bioäquivalenz
Der Nachweis der Bioäquivalenz geschieht durch eine vergleichende standardisierte Bioverfügbarkeitsstudie (Bioverfügbarkeit ▶) zwischen Test- und Referenzprodukt. Gemäß europäischen Richtlinien ist das Testprodukt mit dem Referenzprodukt bioäquivalent, wenn das 90%-Konfidenzintervall (CI) des Test-/Referenzquotienten der untersuchten Parameter (AUC und C_{max}) innerhalb der vorher

festgelegten Akzeptanzlimits von in der Regel 0,80–1,25 liegt.

Biosimilars/Bioidenticals

Biosimilars und Bioidenticals sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel. Während Bio*identicals* in Herstellungsprozess und Struktur mit dem Originalpräparat *identisch* sind, weisen Bio*similars* aufgrund eines abweichenden Herstellungsprozesses nur strukturelle *Ähnlichkeiten* mit dem Originalpräparat auf, verfügen aber über die gleichen pharmakologischen Wirkungen an den jeweiligen Rezeptoren. Die Aut-idem-Substitution von Biosimilars bzw. Bioidenticals ist in der Diskussion (vgl. Kapitel 1.5).

Bioverfügbarkeit

ist definiert als Ausmaß und Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe aus einer Arzneiform, der Aufnahme durch den Körper und der Verfügbarkeit am Wirkort.

Case-Management

verfolgt das Ziel, die Qualität der Patientenversorgung zu sichern und Kosten zu senken. Für die fortlaufende Fallbeobachtung, die Organisation eines optimalen Behandlungsprozesses und die Betreuung des Patienten sowie zur Stärkung der Adhärenz (▶) sind Case-Manager zuständig. Case-Management wird auch häufig zur Fallführung bei chronischen Erkrankungen im Rahmen von Disease-Management-Programmen (▶) eingesetzt.

Compliance

Siehe Adhärenz

Chroniker

Die von Chronikern zu leistenden Zuzahlungen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind auf maximal 1 % ihrer jährlichen Bruttoeinnahmen zum Lebensunterhalt begrenzt. Die Belastungsgrenze für nicht chronisch kranke Menschen liegt dagegen bei 2 % ihrer jährlichen Bruttoeinnahmen zum Lebensunterhalt.

Als schwerwiegend chronisch krank gilt, wer mindestens einen Arztbesuch pro Quartal wegen derselben Krankheit wenigstens ein Jahr lang nachweisen kann und zusätzlich eines der folgenden Kriterien erfüllt: entweder Pflegebedürftigkeit der Pflegestufe 2 oder 3 oder aber ein Grad der Behinderung bzw. eine Minderung der Erwerbsfähigkeit von mindestens 60 %.

Außerdem ist Chroniker, wer eine kontinuierliche medizinische Versorgung benötigt, ohne die nach ärztlicher Einschätzung eine lebensbedrohliche Verschlimmerung der Erkrankung, eine Verminderung der Lebenserwartung oder eine dauerhafte Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die von der Krankheit verursachte Gesundheitsstörung zu erwarten ist.

Defined Daily Dose (DDD)

Die definierte Tagesdosis („Defined Daily Dose“) ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffs bei Erwachsenen. Bei der DDD handelt es sich um eine rein rechnerische Größe, die nicht unbedingt die empfohlene oder die tatsächlich angewendete Dosierung eines Wirkstoffs wiedergibt.

Disease-Management-Programm (DMP)

Ziel der Disease-Management-Programme (DMPs) in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist es, die Versorgung bei chronischen Erkrankungen zu verbessern. Chronisch kranke Patienten sollen durch eine abgestimmte und kontinuierliche Betreuung mehr Lebensqualität erlangen und vor Spätfolgen ihrer Erkrankung weitgehend bewahrt werden. Ergänzend sollen DMPs langfristig auch Kosten sparen, die sonst für die Therapie der Spätfolgen aufgewendet werden müssten.

Die teilnehmenden Ärzte werden im DMP durch Behandlungsempfehlungen unterstützt. Diese beruhen auf einer aktuellen und gesicherten Auswertung medizinischer Forschung (evidenzbasierte Medizin ▶). Falls bei den teilnehmenden Patienten Komplikationen auftreten, ist die Weiterleitung an besonders qualifizierte Ärzte oder Einrichtungen geregelt. Der koordinierende DMP-Arzt – in der Regel der Hausarzt – sorgt für eine sinnvolle Abstimmung der Behandlung mit Fachärzten oder Kliniken.

Die Teilnahme an einem DMP ist für Patienten und Ärzte freiwillig. Derzeit bestehen rechtliche Grundlagen für DMPs für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, koronare Herzkrankheit, Brustkrebs, Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Die inhaltliche Ausgestaltung der DMPs erfolgt durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA ▶).

Durch die Teilnahme an einem DMP können Patienten, die nach der Chronikerregelung (▶) des G-BA als chronisch krank eingestuft worden sind, ihr „therapiegerechtes Verhalten“ nachweisen. Sie profitieren damit von der reduzierten Belastungsgrenze, nach der die Zuzahlung für Medikamente auf 1 % des Bruttoeinkommens verringert ist (gegenüber 2 % im Regelfall).

Effektivität (Effectivity)

beschreibt, wie gut eine Maßnahme geeignet ist, ein definiertes Ziel zu erreichen.

Effizienz (Efficiency)

beschreibt, wie gut geeignet eine Maßnahme im Sinn der Kosten-Nutzen-Relation ist. Vgl. Wirtschaftlichkeitsgebot (▶).

Erstanbieter-Präparate

sind Originalpräparate. Nach Ablauf der Patentfrist stehen für sie normalerweise wirkstoffidentische Präparate eines Zweitanmelders zur Verfügung (Generika ▶). Ein Einsparpotenzial ergibt sich in der Regel durch Verzicht auf Erstanbieter-Präparate und Verordnung preisgünstiger Generika.

Evidenzbasierte Medizin (EbM)

zielt auf die kontinuierliche Qualitätsverbesserung medizinischen Wissens, indem für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung von Patienten aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse systematisch aufbereitet und für den einzelnen Arzt nutzbar gemacht werden.

Nach festen Verfahrensregeln werden wissenschaftliche Informationen zu diagnostischen oder therapeutischen Verfahren auf ihre Aussagekraft und klinische Relevanz durch die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung überprüft (David L. Sackett). Hierdurch soll die

Anwendung unwirksamer oder sogar schädlicher Verfahren verhindert werden. In systematischen Übersichtsarbeiten („Systematic Reviews“) wird das verfügbare medizinische Wissen aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Maßnahmen der medizinischen Versorgung zusammengeführt.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)

Auf welche Leistungen gesetzlich Versicherte Anspruch haben, regelt seit dem 1. Januar 2004 der gemeinsame Bundesausschuss. Seine Träger sind die Spitzenverbände der Krankenkassen, die Deutsche Krankenhausgesellschaft, die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung. Das Gremium darf auch Arznei-, Heil- und Hilfsmittel von der Verordnungsfähigkeit ausschließen.

Generika

sind nach Ablauf des Patentschutzes des Erstanbieter-Präparats in den Verkehr gebrachte Fertigarzneimittel von sog. Zweitanmeldern. Ein mögliches Einsparpotenzial ergibt sich hier insbesondere durch Verordnung rabattierter, ggf. sogar zuzahlungsbefreiter Generika.

Generikafähiger Markt

Er umfasst ausschließlich Präparate mit Wirkstoffen, die nicht mehr patentgeschützt sind. Der generikafähige Markt besteht somit aus Erstanbieter-Präparaten ohne Patentschutz und Generika.

Hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG)

Basierend auf 80 Krankheiten hat das Bundesversicherungsamt 106 hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) definiert. Jeder HMG sind bestimmte ICD-Codes zugeordnet. Die Anzahl der HMGs ist nicht deckungsgleich mit den 80 Krankheiten, da einige Krankheiten nach Schweregrad differenziert sind.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Das IQWiG wurde im Zuge des GKV-Modernisierungsgesetzes am 1. Juni 2004 als eine Einrichtung der Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gegründet und ist im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)oder des Bundesministeriums für Gesundheit tätig. Das IQWiG ist ein unabhängiges wissenschaftliches Institut. Es untersucht den Nutzen medizinischer Leistungen sowie deren Qualität und Wirtschaftlichkeit. Im Einzelnen gehört zu seinen Aufgaben u. a. die Bewertung von Behandlungsleitlinien, von Operations- und Diagnoseverfahren sowie Arzneimitteln.

Mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz wurde das IQWiG mit der erweiterten Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln beauftragt, um therapie- bzw. patientenrelevante Zusatznutzen von Arzneimitteln auf ihre Mehrkosten hin zu analysieren. Dieser erweiterte Auftrag der Kosten-Nutzen-Bewertung ist eine fachliche Aufbereitung des Instituts ohne unmittelbare Wirksamkeit für das Leistungsrecht der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Es bleibt Aufgabe der zuständigen Einrichtungen der Selbstverwaltung, über die Umsetzung zu entscheiden.

Lifestyle-Präparate

sind Präparate, die die Lebensqualität und das individuelle Wohlbefinden steigern und gegen Symptome gerichtet sind, die nicht die Definition von Krankheit erfüllen (z.B. Präparate gegen männlichen Haarausfall), oder gegen Gesundheitsstörungen wirken, die auch ohne Arzneimittel therapiert werden könnten (z.B. Präparate gegen Fettleibigkeit als Diätersatz). Lifestyle-Präparate werden nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen.

Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA)

Die Finanzierung der medizinischen Versorgung orientiert sich seit dem 1.1.2009 v.a. auch ambulant an Zuschlägen, die sich auf die tatsächliche Krankheitsschwere beziehen. Die kostenaufwendigeren Krankheiten bzw. Behandlungszustände werden damit – überwiegend in der ambulanten Versorgung – erfasst über

- die Höhe der verordneten Arzneimittel,
- die regelmäßige Wiedervorstellung der Versicherten und
- vor allem die korrekte endstellige Kodierung,

was dann die spezifischen Zuschläge auslöst für die Versorgung der Betroffenen.

Hiermit soll Krankenkassen auch der Anreiz genommen werden, nur gesunde Versicherte aufzunehmen, also solche ohne chronische Erkrankungen oder andere kostenintensivere Behandlungsrisiken.

Me-too-Präparate

Siehe Analogpräparate.

Off-Label-Use

Werden Arzneimittel außerhalb ihrer Zulassung eingesetzt, spricht man von Off-Label-Use. Grundsätzlich beschränkt sich die Leistungspflicht der Krankenkassen auf die in der Arzneimittelzulassung genannten Anwendungsgebiete. Ausnahmen hierzu hat das Bundessozialgericht formuliert: Die Verordnung eines Medikaments in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet kommt in Betracht, wenn es um die Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung geht, keine andere Therapie verfügbar ist und wenn aufgrund der Datengrundlage Aussicht besteht, dass mit dem Präparat ein Behandlungserfolg erzielt werden kann. Für eine Leistungspflicht der Krankenkassen müssen alle drei Bedingungen gleichzeitig erfüllt sein.

Die Arzneimittel-Richtlinien ( ) enthalten in ihrer Anlage VI eine Auflistung von Arzneimitteln, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in den dort aufgelisteten nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

OTC-Präparate (Over the Counter)

sind freiverkäufliche, nicht verschreibungspflichtige Präparate. Seit dem GKV-Modernisierungsgesetz werden die Kosten für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel nur noch in Ausnahmefällen von den Krankenkassen übernommen.

Praxisbesonderheiten

können bei Wirtschaftlichkeitsprüfungen ( ) vom Vertragsarzt geltend gemacht werden. Als Praxisbesonderheiten kommen nur solche Umstände in Betracht, die sich auf das Behandlungs- oder Verordnungsverhalten des ge-

prüften Arztes auswirken und in Praxen der Fachgruppe typischerweise nicht oder nicht in derselben Häufigkeit anzutreffen sind. Um Praxisbesonderheiten darzulegen, genügt es deshalb nicht, bestimmte Leistungen oder Verordnungen der geprüften Arztpraxis bloß als besonders kostenaufwendig herauszustellen. Vielmehr muss substanziiert dargelegt werden, inwiefern sich die Praxis gerade in Bezug auf diese Merkmale im angeführten Sinn von anderen Praxen der Fachgruppen unterscheidet. Anerkannt werden Praxisbesonderheiten z.B. aufgrund eines besonderen Patientenkreises, eines hohen Rentneranteils oder einer Anlaufpraxis, einer besonderen Praxislage (z.B. Landarztpraxis) oder einer bevorzugten Anwendung bestimmter Behandlungsmethoden.

Kann der Vertragsarzt Praxisbesonderheiten konkret darlegen, darf er für den entsprechenden Mehraufwand nicht in Regress (▶) genommen werden.

Rabattverträge

Mit dem Beitragssatzsicherungs-Gesetz (BSSichG) ermöglichte der Gesetzgeber erstmals auch den Abschluss von Rabattverträgen zwischen einzelnen pharmazeutischen Unternehmen und den Krankenkassen nach § 130a Abs. 8 SGB V, um die Arzneimittelversorgung bei gleicher Qualität effizienter zu gestalten. Deutliche Anreize und Vorgaben zur Stärkung der Rabattverträge wurden durch das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz für alle an der Arzneimittelversorgung beteiligten Akteure gesetzt.

Regress

Bei einer Überschreitung des Richtgrößenvolumens (▶) um mehr als 25 % setzt der Prüfungsausschuss nicht nur Beratungs- und Kontrollmaßnahmen, sondern darüber hinaus einen Regress in Höhe des sich aus der Überschreitung des Prüfungsvolumens (Richtgrößenvolumen zuzüglich 15 %) ergebenden Mehraufwandes fest, den der Vertragsarzt an die Krankenkassen zu zahlen hat. Soweit der Prüfungsausschuss Verordnungen aufgrund von Praxisbesonderheiten (▶) anerkennt, hat er den Regressbetrag entsprechend zu mindern.

Richtgrößen

Die Landesverbände der Krankenkassen, die Ersatzkassen und die Kassenärztlichen Vereinigungen vereinbaren jährlich, wie viel Geld aus der Gesamtvergütung den Vertragsärzten zur Verordnung von Arznei- und Verbandmitteln zur Verfügung gestellt wird. Damit die Vertragsärzte bei der Verordnung das vereinbarte Ausgabenvolumen nicht überschreiten, werden einheitliche arztgruppenspezifische Werte, sog. Richtgrößen, als Durchschnittswerte bestimmt, die das Volumen der jährlich je Vertragsarzt verordnungsfähigen Leistungen pro Versichertem festlegen.

Die Richtgrößen leiten den Vertragsarzt bei seinen Verordnungen nach dem Wirtschaftlichkeitsgebot (▶). Die Richtgrößen dienen auch dazu, das individuelle Verordnungsverhalten im Rahmen von Wirtschaftlichkeitsprüfungen (▶) zu kontrollieren: Überschreiten die Verordnungen eines Arztes die für ihn geltenden Richtgrößen um mehr als 25 %, muss der Arzt den Mehraufwand erstatten (Regress ▶), es sei denn, ihm gelingt der Nachweis ursächlicher Praxisbesonderheiten (▶).

Richtgrößenprüfung

Für die Prüfung der Verordnungen des einzelnen Vertragsarztes nach Richtgrößen sind gesetzlich bestimmte Grenzwerte vorgesehen, deren Überschreitung ein Prüfungsverfahren und abgestufte Sanktionen bis hin zu einem Regress (▶) beim unwirtschaftlich verordnenden Arzt auslösen.

Ein Prüfungsverfahren bei einem Arzt wird eingeleitet, wenn die von ihm in einem Kalenderjahr veranlassten Ausgaben für Arzneimittel das für ihn geltende Richtgrößenvolumen um mehr als 15 % übersteigen (Prüfungsvolumen). Das Prüfungsverfahren wird nicht eingeleitet, wenn aufgrund der vorliegenden Daten davon auszugehen ist, dass die Überschreitung in vollem Umfang durch Praxisbesonderheiten (▶) begründet ist (Vorab-Prüfung).

Richtgrößenvolumen

Aus der je Patient rechnerisch zugrunde gelegten Richtgröße (▶) und der im Kalenderjahr behandelten Patientenzahl errechnet sich das Richtgrößenvolumen für den einzelnen Arzt. Anhand dieses Richtgrößenvolumens wird entschieden, ob bei einem Arzt eine Wirtschaftlichkeitsprüfung (▶) eingeleitet wird.

Wirtschaftlichkeitsgebot

Die Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein, sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Dies bedeutet im Einzelnen:

- **Ausreichend:** Die Leistungen müssen dem Einzelfall angepasst sein, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen.
- **Zweckmäßig:** Entscheidend ist, dass die Leistung für das Behandlungsziel dienlich ist.
- **Notwendig:** Die Leistung muss objektiv erforderlich sein, um im Einzelfall ausreichend und zweckmäßig zu sein. Mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz gilt seit dem 1. Januar 2009 der Behandlungsbedarf der Versicherten als notwendige medizinische Versorgung.

Das Wirtschaftlichkeitsgebot erstreckt sich auf alle Gebiete der vertragsärztlichen Versorgung, einschließlich Diagnostik und Therapie, Arzneiverordnungen, Früherkennungsmaßnahmen usw. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA ▶) sollen den Vertragsärzten helfen, das Wirtschaftlichkeitsgebot einzuhalten. Ob Vertragsärzte sich an das Wirtschaftlichkeitsgebot halten, wird im Rahmen von Wirtschaftlichkeitsprüfungen (▶) kontrolliert. An das Wirtschaftlichkeitsgebot sind Versicherte, Krankenkassen und Leistungserbringer gleichermaßen gebunden.

Wirtschaftlichkeitsprüfung

Die Überwachung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung ist eine gemeinsame Aufgabe der Krankenkassen und der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen). Im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V wird zwischen Auffälligkeits- und Zufälligkeitsprüfungen unterschieden. Auffälligkeitsprüfungen werden vorgenommen, wenn die ärztlich verordneten Leistungen die Richtgrößen (▶) überschreiten.

Register

A

Abatacept 72
Abhängigkeitserkrankungen 138
Abhängigkeitspotenzial 138, 139
Abwartendes Offenlassen 20, 130
Abwendbarer gefährlicher Verlauf 20
Acamprosat 142
ACE-Hemmer 38, 39, 40, 43, 44, 45, 47
ACE-Hemmerintoleranz 40
Acetylcystein 56
Acetylsalicylsäure 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 70, 75, 82, 114, 122, 127, 128
Aciclovir 125
Adalimumab 72, 87, 88, 89
Adhärenz 26, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 55, 67, 75, 80, 136, 151
Adipositas 34, 60, 64, 74
Affektive Neutralität 15
Agoraphobie 135
Aktivitätsindizes (bei Morbus Crohn) 87
Aktivkohleauflagen 101
Akutes Koronarsyndrom 41
Aldosteronantagonist 42, 43
Alendronat 80
Alfuzosin 110
Alginatverbände 101
Allergenspezifische subkutane Immuntherapie (SCIT) 55
Allergenspezifische sublinguale Immuntherapie (SLIT) 55
Allergien (durch Allergien bedingte Hauterkrankungen) 95
Almotriptan 128
Alpha-1-Proteaseinhibitor 56
Alphablocker 40, 44, 47
Alprazolam 135, 140
Ältere Patienten 12, 30, 31
Altersphysiologische Veränderungen 31
Amilorid 44
Aminopenicilline 57, 58
5-Aminosalicylsäure (5-ASA) 87, 88, 89, 90
Amiodaron 67
Amitriptylin 92, 94, 117, 118, 123, 124, 125, 128, 129, 132
Amlodipin 39
Amorolfin 97, 98
Amoxicillin 57, 58, 59, 82, 83, 104
Ampicillin 58
Anakinra 72
Analogpräparat 24
Angemessenheit 11, 12, 22
Angina pectoris 33, 36, 40
Angiotensin-II-Rezeptorantagonist 39, 40, 43, 47
Angststörungen 135
Antazida 75, 83, 84, 86
Antiarrhythmika 26
Anticholinergika 52, 55, 108
Antidepressiva 92, 123, 132
Antidiarrhoika 94
Antiepileptika 26, 123, 128
Antihistaminika 96
Antikoagulanzien, orale 41, 42, 48, 49, 50, 75
Antiseptika 102
Aortenklappenersatz, mechanischer 50
Apoplex 42
Arrhythmia absoluta 42
Arrhythmien 33, 37, 41
arriba-Risikorechner 35, 151
Arterielle Embolie 42
Arthrose 74, 76
Arzneimittelexanthem 95
Arzneimittelgesetz (AMG) 24
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 13, 30
Arzneimittelrechtliche Haftung 26
Arzneimittel-Richtlinien 12, 25
Arzthopping 139
Arzt-Patient-Beziehung 15
Arzt-Patient-Gespräch 15, 17
Asthma bronchiale 51, 151
Atemtherapie 55
Atenolol 39
Atorvastatin 49
Auffrischimpfungen 148
Aut-idem-Ausschluss 26
Aut-idem-Regelung 14, 24, 25, 31
Aut-idem-Substitution 25, 26
Azapropazon 74
Azathioprin 71, 88, 89, 91
Azelastin 96
Azithromycin 58, 59

B

Baldrian 118
Barbiturate 140
Beckenbodentraining 107
Beers-Liste 12, 29, 144
Behandlungsplan 15
Beinvenenthrombose, tiefe 50
Benzodiazepinanaloga 139
Benzodiazepine 114, 115, 117, 131, 136, 139, 140, 141
Beratung 15
Beratungskompetenz 13
Beta-2-Sympathomimetikum
kurz wirksames ~ (SABA) 52, 55
lang wirksames ~ (LABA) 52, 55, 56
schnell wirksames ~ (RABA) 55
Betablocker 35, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 47, 68, 128, 136
Betalaktamaseinhibitor (BLI) 58
Betamethason 91, 96
Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) 122
Bewegungsmangel 150
Bifidobacterium 92
Bifonazol 97, 98
Bioäquivalenz 25
Bioidenticals 27
Biologika (bei rheumatoider Arthritis) 72
Biosimilars 27
Bioverfügbarkeit 25, 26
Bisacodyl 93, 126
Bisoprolol 35, 39, 128, 129
Bisphosphonate 80, 124
24-Stunden-Blutdruckmessung 34
Blutungsrisiko 49
BODE-Index bei COPD 52
Bridging, periinterventionelles 50
Brivudin 125
Bronchiektasen 57
Bronchitis, akute 56
Bronchodilatator 55
Brotizolam 118
Brustkrebs 151
Budesonid 87, 89
Buflomedil 42
Buprenorphin 121, 122, 142
Bupropion 47, 132, 134, 142
Buspiron 135, 136
Butylscopolamin 92, 108
Bypass-Operation 42

C

Candesartan 39
Candida albicans 97
Capsaicincreme 125
Carbamazepin 123, 124, 141
Carbimazol 67, 68
Carvedilol 39
CCS-Klassifikation der stabilen Angina pectoris 37
Cefadroxil 105
Cefepim 57, 58
Cefotaxim 57, 58
Cefpodoxim 58, 105
Ceftriaxon 57, 58
Cefuroxim 58
Celecoxib 70
Cephalosporine 58, 104
Cetirizin 96
CHADS2-Score 41
Chinolone 104
Chloralhydrat 118
Chlordiazepoxid 140
Chlorprothixen 118
Chlortalidon 39
Cholinesterasehemmer (bei Demenz) 113
Chondroitinsulfat 76
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 51, 55, 151
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen 82
Chronische Polyarthritis
Siehe **Rheumatoide Arthritis (RA)**
Ciclopirox 98, 99
Ciclosporin 71, 89, 91
Ciprofloxacin 58, 59, 89
Citalopram 92, 115, 131, 132, 135
Clarithromycin 58, 82, 83
Claudicatio intermittens 36
Clavulansäure 58, 104
Clobetasol 96
Clomethiazol 140, 141, 142
Clomipramin 124, 132, 135, 136
Clonazepam 124, 140
Clonidin 40
Clopidogrel 41, 42, 43, 44, 49
Clotrimazol 97
Cockcroft-Gault-Formel 62, 144
Codein 122, 125
Coenzym Q10 128
Colitis ulcerosa 87, 89, 90
Coxibe (COX-2-Hemmer) 70, 74, 75, 76
Cranberries (Moosbeeren) 105
CRB-65-Score 57
Critical Appraisal 12
Critical Dose Drug 26
Croconazol 97
Cromoglicinsäure (DNCG) 52
CSE-Hemmer 40, 42, 43, 44, 45, 48, 65
CURB-Score 57

D

Darifenacin 108
Dauerkopfschmerz, medikamenteninduzierter 127, 129
Dauerverordnung 30
Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose [DDD]) 24, 144
Demenz 112
Alzeimer ~ 112
vaskuläre ~ 112
Depressive Störungen 33, 130
Dermatophyten 97, 98
Desipramin 132

Desloratadin 96
Desoximetason 96
Dexamethason 124
Diabetes mellitus 34, 35, 47, 48, 49, 50, 60, 151
  Typ 1 64
  Typ 2 60, 61
Diarrhö 93
Diazepam 135, 140, 141
Dibenzepin 132
Diclofenac 70, 74, 75, 76, 121, 127
Digitalisglykoside 41, 42, 43
Digitoxin 42
Digoxin 42, 44
Dihydralazin 40
Dihydrocodein 121, 122
Diltiazem 39, 43, 44
Dimenhydrinat 126
Dinitrat 40
Diphenhydramin 118
Diphtherie 147, 148, 149
Dipyridamol 49
Disease Activity Score 28 (DAS 28) bei rheumatoider Arthritis 69
Disease-Management-Programm (DMP) 11, 151
Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) 71
Disulfiram 142
Diuretikum 38, 40, 43, 45
Domperidon 84
Donepezil 113
Doxazosin 110
Doxepin 92, 94, 117, 118, 124, 132
Doxycyclin 59
Doxylamin 118
Duloxetin 108, 123, 132, 135
Dutasterid 110
DXA-Wert 79, 80
Dyspepsie, nicht ulzeröse (funktionelle) 82, 83

E

Ebastin 96
E. coli Nissle 89, 91, 92
Econazol 97, 99
Effektivität 11, 22
Effektstärke (von Therapien) 18
Eletriptan 128
Endarteriektomie 49
Endpunkt, patientenrelevanter 19
Enterococcus 92
Entscheidungsfindung 16
  Informationsmodell der ~ 16
  partizipative ~ 16, 17, 145
  paternalistische ~ 16
Entzugsbehandlung 141
Eplerenon 42
Eprosartan 48
Equipoise 17
Ergotherapie 70
Erysipel 102
Escitalopram 131, 132, 134, 135
Esomeprazol 82, 83, 85
Estradiol 26
Etanercept 72
Etoricoxib 70
Euthyreose 66
Evidenz 19
Evidenzbasierte Medizin (EbM) 11, 13, 17, 18, 20
Exazerbation 51, 54, 57
Exenatide 63
Extrasystolie 41

F

Famciclovir 125
Famotidin 86
Farbstoffe (zur Wundbehandlung) 102
Feedbackbericht 14, 21, 22
Fehlerberichtssystem 28
Fehlernährung 150
Fentanyl 26, 121, 122
Fenticonazol 97
Fesoterodin 108
Festbeträge 24
Fettstoffwechselstörung 34, 47, 48
Fexofenadin 96
Finasterid 110
Flohsamen (Plantago ovata) 93
Fluconazol 98, 99
Flunarizin 128, 129
Flunitrazepam 118, 140
Fluocortolon 96
Fluorochinolone 58, 104
Fluoxetin 92, 115, 131, 132, 135
Fluspirilen 131, 136
Fluvoxamin 115, 131, 132, 135
Folienverbände 101
Folsäure 48, 49
Fontaine-Klassifikation der pAVK 37
Foramen ovale, offenes 50
Formoterol 52
Fosfomycin 104
10-Jahres-Frakturrisiko 79
Freiname (International Nonproprietary Name [INN]) 24
Frequenzkontrolle 41
Frovatriptan 128
Früh-Sommer-Meningoenzephalitis (FSME) 149
Funktionale Spezifität 15
Funktionelle Diarrhö 91

G

GABAerge Substanzen 139, 141, 142
Gabapentin 124, 125
Galantamin 113
Gallopamil 43
Gefährdungshaftung 26
Generalisierte Angststörung (GAS) 135
Generikafähiger Bereich 24
Generikazulassung, bezugnehmende 24
Generikum 14, 24
Geschlechtsunterschiede 150
Ginkgo biloba 42
Gitter-/Gazeverbände 101
GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) 24
Glargin 65
Glibenclamid 61, 62
Glimepirid 62
Glitazone 63
Glucosamin 76
Glukokortikoide 87, 88, 89, 91, 124
  inhalative ~ (ICS) 52, 55, 56
  systemische ~ 54, 55, 56, 71, 79, 81, 87
  topische ~ 87, 96, 97
Glycerol 93
Glyceroltrinitrat 26
Gold 71
Gonarthrose 74
Granisetron 126
Griseofulvin 98, 99
Grundimmunisierungen 149

H

H_2-Rezeptorantagonisten 75, 83, 84, 85, 86
Habituelle Obstipation 91
Haemophilus influenzae Typ b (Hib) 147, 148
Haloperidol 118, 126
Harninkontinenz 106
  Belastungs~ 106
  Drang~ 106
Harnstoff 98
Harnwegsinfekt (HWI)
  bei Pflegeheimbewohnern 104
  bei Schwangeren 104
  komplizierter ~ 103
  Langzeitprophylaxe 105
  postkoitale Einnahme eines Antibiotikums 105
  unkomplizierter ~ 103
Hashimoto-Thyreoiditis 67
Hausarztverträge 13
Hausarztzentrierte Versorgung 21
HbA_{1c} 60, 63
HDL-Cholesterin 65
Hefen 97
Helicobacter-pylori-Infektion 82, 84
Heparin
  niedermolekulares ~ (NMH) 50
  unfraktioniertes ~ (UFH) 50
Hepatitis (A, B) 147, 148
Herzinfarkt 33, 42, 47
Herzinsuffizienz 33, 50, 70, 151
  chronische 37
Herz-Kreislauf-Erkrankungen 33
Hopfen 118
Hüftprotektoren 79
Humane Papillomaviren (HPV) 147, 148
Humaninsulin 61, 62, 64
Hyaluronsäure 76
Hydrochlorothiazid (HCT) 39
Hydrocortison 91, 96
Hydrocortisonaceponat 96
Hydrofaserverbände 101
Hydrogele 101
Hydrokolloidverbände 101
Hydromorphon 121, 122
Hydroxybutansäure (Gamma-Hydroxybuttersäure [GHB]) 140, 141
Hydroxychloroquin 71
Hydroxyzin 136
Hyperhomocysteinämie 48, 49
Hyperkalzämie 79
Hyperthyreose 37, 66, 67, 68
Hyperthyreosis factitia 67
Hypertonie 33, 34, 37, 47, 48, 70
  essenzielle ~ 34
  isolierte systolische ~ 34
  sekundäre ~ 40
Hypoglykämie 62, 63, 64
Hypothyreose 66
  latente ~ 66

I

Ibandronat 80
Iberogast 84
Ibuprofen 70, 74, 75, 121, 127
Imidazole 97
Imipenem 57, 58
Imipramin 124, 129, 132, 135, 136
Immunsuppressiva 26, 87, 89, 91
Impfaufklärung 146
Impfdokumentation 146
Impfempfehlungen, aktuelle, der STIKO 147
Impfmanagemant 146
Indapamid 40, 48
Indikationsbereich 25, 26
Indikationsimpfungen 149
Indometacin 75
Infliximab 72, 87, 88, 89
Influenza 147, 148, 149
Influenzaimpfung 55
Inhalationssystem 26
Insomnie 116
Insulin → *Siehe* **Humaninsulin**
Insulinanaloga 64
International Normalized Ratio (INR) 48, 49, 50, 75
Interventionelle Verfahren 36
Intrakranielle Stenose 50
Ischämischer Insult 47
Itraconazol 98, 99

J

Johanniskraut 131, 133, 136
Jo-Jo-Effekt 64

K

Kalkulierte Antibiotikatherapie (bei ambulant erworbener Pneumonie) 58
Kalzium 79, 81
Kalziumantagonist 39, 40, 41, 43
Karotisangioplastie 49
Karotisstenose
asymptomatische ~ 48
symptomatische ~ 49
Ketoconazol 97, 99
Ketoprofen 74
Ketorolac 74
Klappenvitium 37
Knoblauchpräparate 42
Knöchel-Arm-Index 35
Knochendichte 78
Knochendichtemessung mittels DXA 78
Koanalgetika 123
Kochsalzrestriktion 37, 40, 47
Koffein 127
Komorbidität 33
Konfidenzintervall (CI) 25
Kontaktekzem, allergisches 95
Kopfschmerzen 127
Koronare Herzkrankheit (KHK) 33, 37, 61, 151
Kortikosteroide
Siehe **Glukokortikoide**
Kosten-Nutzen-Verhältnis 80, 134
Kreatininclearance 35, 114

L

Lactobacillus 92
Lactulose 93
Lansoprazol 82, 83, 85
Laxanzien 93, 126
LDL-Cholesterin 47, 48, 65
Leflunomid 71
Leitsubstanz 13
Lernsystem 28
Leukotrienantagonist (LTRA) 55
Levocetirizin 96
Levofloxacin 57, 58, 83
Levomepromazin 118, 126
Levomethadon 142
Levothyroxin 26, 66, 67
Lichttherapie 134
Lidocainpflaster 125
Linksherzhypertrophie 35
Lipidmodifizierende Therapie 60, 65
Lithiumaugmentation 133
Lofepramin 132
Long-Acting Beta-2-Agonist (LABA) 53
Loperamid 94
Loratadin 96
Lorazepam 140
Lormetazepam 118, 140
Lornoxicam 75
Losartan 39
Lotio alba 97
Low-T3/T4-Syndrom 66
L-Polamidon 123
Lungenfunktion 51
Lungenvolumenreduktion 56

M

Makrogol 93
Makrolide 44, 57, 58, 59
Malassezia 97, 99
MAO-Hemmer 115, 134
Maprotilin 132
Markengenerikum (Branded Generic) 24
Masern 147, 148, 149
Mebeverin 92
Medikamentenabhängigkeit 138
Medikamentenmanagement 28, 29, 30, 32
Medikamentenplan 12
Medikationsplan 28, 31, 32
Mediterrane Kost 37, 40, 47
Melatonin 119
Meloxicam 75
Melperon 115, 118
Memantine 113
Meningitis 147
Meningokokken 148
Meropenem 57, 58
Mesalazin
Siehe **5-Aminosalicylsäure**
Metabolisches Syndrom 150
Metamizol 121, 122, 127
Metformin 61
Methadon 142
Methotrexat 71, 88, 89
Methyldopa 40
Methylphenidat 140
Methylprednisolon 87, 89
Metoclopramid 84, 126
Me-too-Präparat
Siehe **Analogpräparat**
Metoprolol 35, 39, 128, 129
Metronidazol 82, 83, 89
Mianserin 118, 132
Miconazol 97
Migräne 127
Mikroalbuminurie 35
Mirtazapin 115, 117, 118, 132
Misoprostol 75, 83, 122
Mitralklappenersatz, mechanischer 50
Mitralstenose 50
Mizolastin 96
Moclobemid 132, 135, 136
Modafinil 140
Moderator 21, 22
Mofebutazon 75
Molsidomin 40, 43
Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer 131
Mononitrat 40
Montelukast 54
Morbus Basedow 67
Morbus Crohn 87, 88
Morphin 121, 122, 125
Motilitätsstörungen, des Dickdarms 91
Moxifloxacin 57, 58
Moxonidin 40
Multimedikation 12, 30, 33, 143
Multimorbidität 38, 143
Mumps 147, 148, 149
Mutterkornalkaloide 127
Mutterkraut 128
Mykosen (der Haut und Schleimhäute) 97

N

Nabumeton 74
Naftidrofuryl 42
Naftifin 97
Naloxon 121, 122
Naltrexon 142
Naproxen 75, 121, 127, 128
Naratriptan 127, 128
Natamycin 97
Natriumpicosulfat 126
Nebenwirkungen (allgemein) 12
Nephropathie 64
Neuroleptika 114, 115, 131
Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) 34, 44, 70, 74, 75, 76, 82, 125
Niereninsuffizienz 80
Nifedipin 39
Nitrat 43, 45
Nitratpause 40
Nitrattoleranz 40
Nitrazepam 118, 140
Nitrendipin 39, 48
Nitrofurantoin 104
Normalinsulin 63, 64
Nortriptylin 132
Nutzen-Risiko-Verhältnis 13, 71
NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz 37
Nystatin 97

O

Obstipation 92
Octenidinhydrochlorid 102
Off-Label-Use (allgemein) 13
Olanzapin 118
Olsalazin 88, 90
Omalizumab 54, 55
Omeprazol 75, 82, 83, 85, 122
Ondansetron 126
Onychomykose 98
Opioidanalgetika 76, 122, 125, 139, 140
Opipramol 132, 135, 136
Originalpräparat 24
Orlistat 64
Orthostaseprobleme 34
Osteoporose 78
Östrogene 80, 105, 108
OTC-Präparate (allgemein) 28
Oxazepam 140, 141
Oxiconazol 97
Oxybutinin 108
Oxycodon 121, 122, 125

P

Panikstörung 135
Pantoprazol 82, 83, 85
Paracetamol 74, 75, 76, 121, 122, 127
Paraffinöl 93
Parathormon 80, 81
Paroxetin 92, 115, 131, 132, 135
Patentschutz 24
Patientenschulung 34, 55
Patientensicherheit 28
Paul-Ehrlich-Institut 147
Pemolin 140
Pen 26
Penicillin 102
Pentaerythrityltetranitrat 40
Pentoxifyllin 42
Perchlorat 67, 68
Perindopril 48
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) 33, 36
Pertussis 147, 148, 149
Pestwurz 128
Pfefferminzöl 92
Pharmakokinetik 31
Pharmakovigilanz 30
Phenprocoumon 41, 44
Phenylbutazon 75
Phenytoin 124
Physiotherapie 81
Picosulfat 93
Pipamperon 115, 118
Piperacillin 57, 58
Piroxicam 74, 75
Pityriasis versicolor 99
Plazebo 19
Pneumokokken 55, 59, 147, 148, 149
Pneumonie, ambulant erworbene (CAP) 57
Polidocanol 97
Poliomyelitis 148, 149
Polyhexanid 102
Polypragmasie 12, 13
Postherpetische Neuralgie (PHN) 125
Povidon-Jod (PVP-Jod) 102
Pravastatin 40, 42, 65
Praxismanagement 13, 14
Prednicarbat 96
Prednisolon 70, 87, 89, 96, 97, 125
Pregabalin 124, 125, 135, 136
Primärprävention 40, 42, 47, 48
Priorisieren 12, 13, 32, 42, 145
Probiotika 91, 92
PROCAM-Score 35

Prokinetika 84
Promazin 118
Promethazin 118
Propiverin 108
Propranolol 68, 128, 129
Propylthiouracil 67, 68
Prostaglandininfusion 42
Prostatahyperplasie, benigne 110
Prothipendyl 118
Protonenpumpenhemmer (PPI) 76, 82, 83, 84, 85, 86, 122
Prozessfehler 29
Pseudomonasinfektion 59
Pseudomonasrisiko 58
Pyelonephritis 103

Q

Quadrupeltherapie (zur Eradikation bei H.-pylori-Infektion) 83
Qualitätsindikator 22, 23
Qualitätsmanagement 32
Qualitätszirkel 13, 14, 21, 23
Quellmittel 93
Quetiapin 118, 136
Quincke-Ödem 95

R

Rabattverträge 14, 24, 31
Rabeprazol 82, 83, 85
Raloxifen 80
Ramipril 48
RAND-Methode 22
Ranitidin 83, 86
Rapid-Acting Beta-2-Agonist (RABA) 53
Rationierung 13
Rauchen 47
Reboxetin 132
Refluxkrankheit, gastroösophageale (GERD) 82, 85
Reiseimpfungen 149
Reizdarmsyndrom 91
Reizhusten 44
Relevanz 19
Renin-Angiotensin-System 40
Repaglinid 62
Reserpin 40
Retinopathie, diabetische 60, 64
Rhabdomyolyse 44
Rheumatoide Arthritis (RA) 69
Rhythmuskontrolle 41
Richtgrößenüberschreitung 21
Rimonabant 64
Risedronat 80
Risikofaktoren 33, 150
Risperidon 118
Rituximab 72
Rivastigmin 113
Rizatriptan 128
ROM-III-Kriterien (Reizdarm) 91
Röteln 147, 148, 149

S

Saccharomyces boulardii 94
Sägepalmenextrakt (Serenoa repens) 111
Salbenverbände 102
Salmeterol 52
Sauerstofflangzeittherapie 56
Schlafentzugsbehandlung (Wachtherapie) 134
Schlafhygiene 116, 117
Schlafstörungen 116
Schlaganfall 47, 50
Schleifendiuretikum 38, 43
Schmerzspitzen 121
Schmerztherapie 120
Seasonal Affective Disorder (SAD) 134
Sekretolytikum 56
Sektorübergreifende Behandlung 32
Sekundärprävention 47, 48, 50
Sekundärprophylaxe 40, 42
Selektive Serotonin-/Noradrenalin-wiederaufnahmehemmer (SNRIs) 131, 133, 134, 135
Selektive Serotoninwiederaufnahme-hemmer (SSRIs) 115, 128, 131, 133, 134, 135
Sennaglykoside 93, 126
Sequenztherapie, orale 59
Sertaconazol 97
Sertralin 131, 132, 135
Sozialgesetzbuch (SGB) V 12, 21
Shared Decision Making
→ *Siehe* **Entscheidungsfindung, partizipative**
Short-Acting Beta-2-Agonist (SABA) 53
Sibutramin 64
Sicherheit 11, 22
Signifikanz 19
Silberionen freisetzende Wundauflagen 102
Sildenafil 43
Simvastatin 40, 42, 65
Sitagliptin 63
Solifenacin 108
Somatoforme Schmerzstörungen 140
Soziale Phobie 135
Spannungskopfschmerz
chronischer ~ 127, 129
episodischer ~ 127, 129
Spasmolytika 92, 105
Spironolacton 42, 43, 44
Spritz-Ess-Abstand 64
Standardimpfungen 147
Ständige Impfkommission (STIKO) 146
Statin → *Siehe* **CSE-Hemmer**
Steroidmyopathie 56
Stimulanzien 140
Strontiumranelat 80, 81
Strukturiertes Medikamentengespräch 31, 32
Struma 66
Stufenschema der WHO (Schmerztherapie) 120
Suchttherapie 141
Sucralfat 83, 86
Suizidalität 133
Sulbactam 58
Sulfamethoxazol 105
Sulfasalazin 71, 88, 90
Sulfonylharnstoffe 61, 63
Sultamicillin 58
Sumatriptan 128
Suprasorber 101
Surrogatparameter 18, 20

T

Tadalafil 43
Tamsulosin 110
Tazobactam 57, 58
Temazepam 118, 140
Terazosin 110
Terbinafin 97, 98, 99
Teriparatid 80, 81
Tetanus 147, 148, 149
Tetrazyklin 59
Theophyllin 55, 56
Therapeutische Breite 25, 26
Therapieüberwachung 30
Therapieversager 35
Thiamazol 67, 68
Thiazide 38, 43, 44, 79
Thiazolidindione 63
Thioridazin 118
Thrombozytenaggregationshemmer 41, 43, 48, 49, 50, 75
Thyreostatika 67, 68
Tiaprofensäure 75
Tilidin 121, 122
Tinea
barbae 98, 99
capitis 98, 99
corporis 97
manuum 97
pedum 97
Tiotropiumbromid 52
TNF-alpha-Blocker 72, 87
Tocilizumab 72
Tolnaftat 97, 98
Tolterodin 108
Topiramat 128, 129
Topische Applikation von NSAR 76
Tramadol 121, 122, 125
Transdermalpflaster 26
Transitorische ischämische Attacke (TIA) 47, 49
Tranylcypromin 132, 133
Trazodon 115, 118, 132
Triamcinolonacetonid 97
Triamteren 44
Triazolam 118
Trimethoprim 104
Trimethoprim-Sulfmethoxazol 71
Trimipramin 117, 118, 132
Tripeltherapie (zur Eradikation bei H.-pylori-Infektion) 82
Triptane 127
Trizyklische Antidepressiva (TZAs) 115, 125, 129, 133, 134, 136
Trometamol 104
Tropisetron 126
Trospiumchlorid 108
TSH-Spiegel 66, 67, 79

U

Übermittlungsfehler 29
Ulcus cruris venosum 100
Ulkuskrankheit 82
Ulkus, peptisches 70
Ulkusprophylaxe (bei Therapie mit NSAR und Coxiben) 75
Unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE) 28, 144
Universalismus 15
Urtikaria 95, 96

V

Vakuumverbände 101
Valaciclovir 125
Valproinsäure 128, 129
Valsartan 39
Vardenafil 43
Vareniclin 142
Varizellen 147, 148
Venlafaxin 132, 133, 135
Verapamil 39, 43, 44
Verbandmittel 101, 102
Verlaufskontrolle 35
Verordnungsmanagement 13, 14
Versorgungsforschung 151
Versorgungsqualität 150
Verzögerungsinsulin 63, 64
Vitamin B 48, 49, 128
Vitamin D 79, 81
Vitamin E 42
Vorhofflimmern 37, 41, 48, 49, 50, 80

W

Watchful Waiting
→ *Siehe* **Abwartendes Offenlassen**
Wechselwirkung (allgemein) 12
WHO-Schema (Schmerztherapie) 76
Wiederholungsrezept 29
Wirtschaftlichkeit 11, 22
Wundauflagen 102
Wunden, chronische 100

Z

Zaleplon 117, 118, 139
Zerebrale Ischämie 47
Zoledronat 80
Zolmitriptan 128
Zolpidem 118, 139
Zopiclon 117, 118, 139
Zuzahlungsbefreiung 24

Springer

- Das Arzt Handbuch zur Rationalen Pharmakotherapie ist das 7. Werk aus der Reihe praxisorientierter Nachschlagewerke. Es vermittelt nicht nur dem Hausarzt kurz, übersichtlich und zielorientiert die Grundlagen für ein verantwortungsvolles, auf die Bedürfnisse des Patienten ausgerichtetes Vorgehen in der Praxis.
- „Rational" bedeutet nach WHO-Kriterien, dass „Patienten entsprechend ihrem klinischen Bedarf eine angemessene, sichere Medikation erhalten, in Dosierungen, die ihren individuellen Erfordernissen entsprechen, für eine angemessene Zeitspanne und zu den niedrigsten Kosten für sie selber und die Gemeinschaft".
- Gerade im hausärztlichen Bereich sind Aspekte der Sicherheit einer Arzneimitteltherapie häufig durch Beschränkung auf das Wesentliche und nicht durch ein Mehr an Medikamenten gewährleistet. Hier unter Abwägung von Empfehlungen aus evidenzbasierten Leitlinien und Patientenpräferenzen individuelle Prioritäten zu setzen, erfordert Erfahrung, pharmakotherapeutische Kompetenz und Verantwortungsgefühl.
- In diesem Spannungsfeld Orientierung und Hilfestellung zu leisten, ist das Anliegen dieses Werkes. Sechsunddreißig Autorinnen und Autoren geben auf 160 Seiten Auskunft zu den 30 wichtigsten Themen aus der allgemeinärztlichen Praxis.

ISBN: 978-3-9809457-5-2
9 783980 945752